

Estudio de la mineralización ósea en pacientes diagnosticados de anorexia nerviosa en la edad pediátrica

Master universitario en condicionantes genéticos,
nutricionales y ambientales del crecimiento y el desarrollo
Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Autor: Maria Victoria Bovo

Tutora: Dra. Gloria Bueno Lozano

Septiembre 2013

ÍNDICE

TABLA DE ABREVIATURAS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

- 1 Trastornos de la Conducta Alimentaria. Anorexia Nerviosa
 - 1.1 Definición
 - 1.2 Epidemiología
 - 1.3 Etiopatogenia de los trastornos de la conducta alimentaria
 - 1.3.1 Población/edades de riesgo-dianas
 - 1.4 Manifestaciones clínicas de la anorexia nerviosa
 - 1.5 Diagnóstico de anorexia nerviosa
 - 1.5.1 Criterios diagnósticos de la anorexia nerviosa según DSM-IV-TR
 - 1.5.2 Criterios diagnósticos de la anorexia nerviosa (F50.0) según la CIE-10
 - 1.6 Tratamiento de la anorexia nerviosa (referencias)
 - 1.7 Valoración antropométrica
 - 1.8 Diagnóstico bioquímico
 - 1.9 Valoración del grado de malnutrición
 - 1.10 Complicaciones médicas de la anorexia nerviosa
 - 1.11 Pronóstico de la anorexia nerviosa

JUSTIFICACIÓN

Alteraciones de la densidad mineral ósea y anorexia nerviosa

OBJETIVOS

- 2.1 Objetivo general
- 2.2 Objetivos específicos
- 2.3 Hipótesis

MATERIAL Y MÉTODOS

- 3.1 Diseño del estudio
- 3.2 Definición de población de estudio
 - 3.2.1 Población estudiada
- 3.3 Características clínicas, antropométricas, bioquímicas, hormonales, de la densidad mineral ósea y ecográficas de los pacientes
 - 3.3.1 Características clínicas de los pacientes
 - 3.3.2 Características antropométricas de los pacientes
 - 3.3.3 Estudio de laboratorio de los pacientes
 - 3.3.4 Estudio de la densidad mineral ósea de los pacientes mediante Absorciometría dual de rayos X (DEXA)
 - 3.3.5 Estudio del endometrio mediante ultrasonografía
- 3.4 Análisis estadístico de los datos
 - 3.4.1 Estadística descriptiva
 - 3.4.2 Estadística analítica

RESULTADOS

- 4.1 Análisis descriptivo y comparativo
 - 4.1.1 Características clínicas de los pacientes
 - 4.1.1.1 Distribución por sexos
 - 4.1.1.2 Edad decimal
 - 4.1.1.3 Duración de la anorexia nerviosa
 - 4.1.1.4 Estadio de Tanner
 - 4.1.1.5 Amenorrea primaria y secundaria
 - 4.1.1.6 Duración de la amenorrea secundaria
 - 4.1.2 Índices de malnutrición
 - 4.1.3 Porcentaje de pérdida de peso ideal
 - 4.1.4 Características antropométricas
 - 4.1.5 Características de los parámetros bioquímicos
 - 4.1.5.1 Parámetros bioquímicos nutricionales
 - 4.1.5.2 Determinaciones hormonales

- 4.1.5.3 Determinaciones hormonales sexuales
 - 4.1.5.4 Metabolismo fosfo-cálcico
 - 4.1.6 Características de la densidad mineral ósea
 - 4.1.6.1 Grosor endometrio de pacientes mediante ecografía abdominal.
- 4.2 Correlaciones entre las variables estudiadas
 - 4.2.1 Correlación entre la leptina (ng/ml) y las variables antropométricas IMC (Kg/m² y DT)
 - 4.2.2 Correlación entre IGF-1 (ng/ml) y las variables antropométricas IMC (Kg/m² y DT)
 - 4.2.3 Correlación entre la densidad mineral ósea (Z-score) y las variables clínicas, antropométricas
- 4.3 Estudio comparativo de los pacientes con DMO normal y disminuida
 - 4.3.1 Características clínicas
 - 4.3.1.1 Edad decimal
 - 4.3.1.2 Duración de la enfermedad
 - 4.3.1.3 Duración de la amenorrea
 - 4.3.2 Características antropométricas
 - 4.3.2.1 Peso (DT Carrascosa)
 - 4.3.2.2 Talla (DT Carrascosa)
 - 4.3.2.3 Índice de masa corporal (DT Carrascosa)
 - 4.3.2.4 IMC (DT OMS)
 - 4.3.2.5 Pliegues subcutáneos y perímetro braquial (DT EnKid)
 - 4.3.3 Características bioquímicas

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

TABLA DE ABREVIATURAS

AN: Anorexia Nerviosa

APA: American Psychiatric Association

BN: Bulimia Nerviosa

CIE-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

Cm: centímetros

DE: Desviación estándar

DEXA: Absorciometría dual de rayos X

DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato

DMO: Densidad mineral ósea

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV

DT: Desviación típica

Fig: Figura

FSH: hormona foliculoestimulante

GH: Hormona de crecimiento

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (del inglés: Insulin-like growth factors).

IGF-BP3: Insulin-like growth factors binding protein

IMC: índice de masa corporal.

IW: Índice de Waterlow

Kg: Kilogramos

LE: línea endometrial

LH: hormona luteinizante

m: metro

MEP: Malnutrición energético proteica

mm: milímetros

NCHS: National Center for Health Statistics

ND: no detectable

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTH: Parathormona

TCA: Trastornos de la Conducta Alimentaria

TCANE: Trastornos de la Conducta Alimentaria atípicos o no especificados

TSH: Tirotropina

VR: Valores de referencia

1. INTRODUCCIÓN

1 Trastornos de la Conducta Alimentaria. Anorexia Nerviosa

1.1 Definición

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) constituyen un grupo de trastornos mentales caracterizados por una conducta alterada ante la ingesta alimentaria o la aparición de comportamientos de control de peso. Esta alteración lleva como consecuencia problemas físicos o del funcionamiento psicosocial del individuo.

Las actuales clasificaciones de los TCA incluyen la Anorexia Nerviosa (AN), la Bulimia Nerviosa (BN) y otras alteraciones menos específicas denominadas Trastornos de la Conducta Alimentaria atípicos o no especificados (TCANE) (American Psychiatric Association, 2000)¹.

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que se manifiesta como un deseo irrefrenable de estar delgado, acompañado de la práctica voluntaria de procedimientos para conseguirlo: dieta restrictiva estricta y conductas purgativas (vómitos autoinducidos, abuso de laxantes, uso de diuréticos, etc.). A pesar de la pérdida de peso progresiva, las personas afectadas presentan un intenso temor a llegar a ser obesas. Presentan una distorsión de la imagen corporal, con preocupación extrema por la dieta, figura y peso, y persisten en conductas de evitación hacia la comida con acciones compensatorias para contrarrestar lo que ingieren (hiperactividad física desmesurada, conductas de purga, etc.). No suelen tener conciencia de enfermedad ni del riesgo que corren por su conducta. Su atención está centrada en la pérdida ponderal, lo que les causa estados nutricionales carenciales que pueden comportar riesgos vitales. Generalmente, hay rasgos de personalidad previos con tendencia al conformismo, necesidad de aprobación, hiperresponsabilidad, perfeccionismo y falta de respuesta a las necesidades internas.

La primera descripción fue realizada por Richard Morton en 1689 (Foster et al., 1992)² aunque se atribuye el término de anorexia nerviosa a Sir Williams Gull en Gran Bretaña y a Charles Lassègue en Francia a finales del siglo XIX (Toro et al., 1987)³

1.2 Epidemiología

Es difícil evaluar la tendencia de la epidemiología en los TCA debido a los cambios en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo, y porque su diagnóstico puede no ser fiable en una enfermedad caracterizada por el secreto y la negación. La mayoría de los

estudios revelan un aumento de la prevalencia en los últimos 50 años (Lucas et al, 1991)⁴.

Su prevalencia puede oscilar entre el 1 y 4% de las adolescentes y mujeres jóvenes. El 1% de las mujeres entre 15 y 30 años tiene conductas del espectro de la AN. En el mundo occidental las alteraciones del comportamiento alimentario constituyen la tercera causa de enfermedad crónica en niños y adolescentes (en las chicas adolescentes sobre todo). La prevalencia estimada de TCA entre las mujeres adolescentes escolarizadas en los estudios españoles es de un 4-5%, con predominio de los cuadros atípicos (Ruiz et al., 1998)⁵.

Los estudios de prevalencia realizados entre chicas adolescentes y jóvenes adultas revelan un porcentaje del 0,3-1% para los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios diagnósticos de la AN. La prevalencia media es de 1/100.000 en población general y de 1 por 200 en adolescentes de raza blanca occidentales. La incidencia para la AN es de 5-10/100.000 de la población mundial (Hoek et al., 2003)⁶

1.3 Etiopatogenia de los trastornos de la conducta alimentaria

Como otros trastornos mentales, los TCA poseen una etiología múltiple y un tanto incierta (poco conocida). En su etiopatogenia, según los estudios, se encuentran involucrados diversos factores biológico-genéticos, de vulnerabilidad, características psicológicas, aspectos socioculturales, y estresores. El peso específico de cada uno de ellos todavía no está bien determinado (Arrufat et al., 2009)⁹¹.

Los TCA suelen iniciarse en la adolescencia, aunque progresivamente se va observando una mayor frecuencia de inicios en la edad adulta e infantil. Afecta principalmente a la población femenina.

Hasta el momento, y a modo de resumen, se han descrito diferentes factores de riesgo para estos trastornos. Los diseños de algunos de los estudios descritos son transversales y no permiten establecer relaciones causales sino de asociación.

1.3.1 Población/edades de riesgo-dianas

Grupos especialmente vulnerables, como ciertas atletas, deportistas de disciplinas que ponen especial énfasis en la delgadez para mejorar el rendimiento o la apariencia, bailarinas de ballet, danza, patinadoras y gimnastas, corredores de fondo, modelos, azafatas, etc., poseen un riesgo incrementado para la AN y otros TCA

El cuadro clínico clásico de la AN es el de una adolescente entre 12 y 20 años que presenta la tríada sintomática de adelgazamiento, anorexia y amenorrea. Sólo un 3 a 10% de los pacientes con AN son varones. En la AN la relación mujeres-hombres es de 9 a 1 (Arrufat et al., 2009)⁹¹.

Entre las mujeres, más de la mitad de los casos comienzan antes de los 20 años, y en aproximadamente tres cuartos de los casos antes de los 25 años. Menos del 10% tienen un inicio en la premenarquia. El inicio del cuadro coincide con la adolescencia en un 80% de los casos, y ocurre habitualmente entre los 10 y 30 años. A partir de los 13 años la frecuencia se incrementa rápidamente hasta una máxima frecuencia de comienzo a los 17 ó 18 años. La edad promedio de inicio es a los 16 ó 17 años. La franja cronológica de riesgo se sitúa entre los 10 y 24 años (Arrufat et al., 2009)⁹¹.

Contrariamente a la opinión popular, que la ha limitado a las clases altas, la AN ocurre a lo largo de un espectro socioeconómico y rural/urbano. En el momento actual no se aceptan diferencias por clases sociales.

1.4 Manifestaciones clínicas de la anorexia nerviosa

A nivel psicopatológico, la excesiva preocupación por la imagen y el peso, alcanza extremos irracionales, mientras que a nivel físico destaca el cuadro de malnutrición con sus potenciales complicaciones.

- *Rechazo al peso normal o al aumento de peso ponderal y distorsión de la imagen corporal:* las personas con AN están centradas en su peso corporal, en el temor a engordar y al sobrepeso (temor que se intensifica a medida que la paciente va perdiendo peso), y en el deseo de adelgazar. El trastorno de la vivencia corporal es un factor nuclear en el concepto de TCA. El descontento con la imagen corporal es el principal motivo para la pérdida de peso, sobre todo si se asocia con baja autoestima. Se trata de un temor fóbico a engordar y a perder el control sobre la comida. Como consecuencia de estas ideas aparecen conductas dirigidas a conseguir una pérdida ponderal.
- *Otras alteraciones psicopatológicas:* suelen estar presentes síntomas como humor depresivo, apatía, dificultad para concentrarse, ansiedad, irritabilidad, aislamiento social, pérdida de la libido, rumiaciones y/o rituales obsesivos alrededor de la comida.
- *Alteraciones fisiológicas:* como consecuencia de la pérdida ponderal aparecen alteraciones secundarias a la desnutrición, especialmente hormonales y metabólicas (Krassas et al., 2003)⁷
- *Amenorrea (primaria o secundaria):* síntoma característico de la enfermedad y puede aparecer hasta en el 70% de los casos cuando la pérdida ponderal es significativa. Un 20% de pacientes presentan amenorrea sin pérdida de peso previa detectable. La causa es un hipogonadismo hipogonadotrófico originado por una disfunción hipotalámica que se considera primordialmente producida

por la reducción de la ingesta calórica y la pérdida de peso (Watson et al., 2003)⁸.

- *Hiperactividad física*: suele estar presente desde el inicio del cuadro. Estas personas presentan dos tipos de hiperactividad: el ejercicio físico deliberado dirigido a quemar calorías y perder peso, que suele practicarse en solitario, tiene características obsesivas y únicamente se da en una minoría de pacientes, y la hiperactividad involuntaria secundaria a la desnutrición, que es una respuesta automática en forma de inquietud persistente similar a la observada en animales de laboratorio sometidos a una ingesta hipocalórica.

1.5 Diagnóstico de anorexia nerviosa

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la anorexia nerviosa están bien definidos en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros problemas de salud, décima edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992)⁹ y en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV)¹⁰ y texto-revisado (DSM-IV-TR)¹¹ de la American Psychiatric Association (APA) y APA, 2000.

El DSM-IV/DSM-IV-TR, a diferencia de la CIE-10, distingue dos tipos de AN (restrictivo y compulsivo/purgativo) y dos tipos de BN (purgativo y no purgativo) según las conductas predominantes.

1.5.1 Criterios diagnósticos de la anorexia nerviosa según DSM-IV-TR

El DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV)¹ de la APA (American Psychiatric Association) es una clasificación de los trastornos mentales que se elaboró con el propósito de proporcionar descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos y los investigadores puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos mentales. En 1994, se publicó la cuarta versión, DSM-IV. Posteriormente DSM-IV-TR, que incluye algunas revisiones y cuyo año de publicación es el 2000. La APA ha publicado la última edición DSM-5 en mayo del 2013 (APA 2013)¹².

El DSM-IV es una herramienta de diagnóstico, que propone una descripción del funcionamiento actual del paciente a través de cinco “ejes”, con el objeto de contar con un panorama general de diferentes ámbitos de funcionamiento.

Criterios para el diagnóstico de la anorexia nerviosa (307.1):

- a) Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal, considerando la edad y la talla (p. ej., pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% del esperable o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85% del peso esperable).
- b) Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.
- c) Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
- d) En las mujeres pos puberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos).

Especificar tipo:

- Tipo restrictivo: durante el episodio de AN, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (p. ej., vómito autoinducido, abuso de laxantes, uso de diuréticos o enemas).
- Tipo compulsivo/purgativo: durante el episodio de AN, el individuo recurre regularmente a atracones o a purgas (p. ej., vómito autoinducido, abuso de laxantes y uso de diuréticos o enemas).

1.5.2 Criterios diagnósticos de la anorexia nerviosa (F50.0) según la CIE-10

Según la ICD-10 (Classification of Mental and Behavioural Disorders)⁹

- a) Pérdida significativa de peso (índice de masa corporal o de Quetelet de menos de 17,5). Los enfermos prepúberes pueden no experimentar la ganancia de peso propia del período de crecimiento.
- b) La pérdida de peso está originada por el propio enfermo a través de: 1) evitación de consumo de “alimentos que engordan” y por uno o más de uno de los síntomas siguientes: 2) vómitos autoprovocados, 3) purgas intestinales autoprovocadas, 4) ejercicio excesivo y 5) consumo de fármacos anorexígenos o diuréticos.

- c) Distorsión de la imagen corporal que consiste en una psicopatología específica caracterizada por la persistencia con el carácter de idea sobrevalorada intrusa, de pavor ante la gordura o la flacidez de las formas corporales, de modo que el enfermo se impone a sí mismo el permanecer por debajo de un límite máximo de peso corporal.
- d) Trastorno endocrino generalizado que afecta al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal manifestándose en la mujer como amenorrea y en el varón como una pérdida del interés y de la potencia sexuales (una excepción aparente la constituye la persistencia de sangrado vaginal en mujeres anoréxicas que siguen una terapia hormonal de sustitución, por lo general con píldoras contraceptivas). También pueden presentarse concentraciones altas de hormona del crecimiento y de cortisol, alteraciones del metabolismo periférico de la hormona tiroidea y anomalías en la secreción de insulina.
- e) Si el inicio es anterior a la pubertad, se retrasa la secuencia de las manifestaciones de la pubertad, o incluso ésta se detiene (cesa el crecimiento; en las mujeres no se desarrollan las mamas y hay amenorrea primaria; en los varones persisten los genitales infantiles). Si se produce una recuperación, la pubertad suele completarse, pero la menarquia es tardía.

1.6 Tratamiento de la anorexia nerviosa (referencias)

El tratamiento en la anorexia nerviosa exige la colaboración multidisciplinar y puede realizarse en diferentes niveles de atención y recursos asistenciales.

El tratamiento abarca una terapia sobre las complicaciones físicas de la enfermedad, el peso, proporcionar educación nutricional para instaurar un comportamiento alimentario saludable y normalizar los aspectos psicológicos (Arrufat et al., 2009)⁹¹.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

1. Restaurar o normalizar el peso y el estado nutricional a un nivel saludable para el paciente. El soporte nutricional podrá ir desde una dieta basal, si la persona afectada presenta normonutrición, o bien dietoterapia específica (dieta oral) si coexiste con alguna patología asociada, hasta la práctica de una nutricional artificial (enteral oral o parenteral intravenosa) si existe una malnutrición energético-proteica grave.
2. Tratar las complicaciones físicas.
3. Proporcionar educación sobre patrones alimentarios y nutricionales sanos.

4. Modificar/Mejorar las disfunciones previas o adquiridas a consecuencia del trastorno de la conducta alimentaria (pensamientos, actitudes, sentimientos, conductas inadecuadas, etc.), así como incrementar el peso, reducir/eliminar los atracones y purgas, depresión, entre otras variables clínicas de interés.

Para ello se dispone de diferentes tratamientos:

- Terapias psicológicas.
- Tratamientos farmacológicos.
- Combinación de intervenciones.

1.7 Valoración antropométrica

Los parámetros antropométricos, sencillos de obtener y cuantificar, aportan información muy válida en la valoración del estado nutricional. Sin embargo tienen el inconveniente de reflejar hechos tardíos y de estar influenciados por la genética, la constitución e incluso por ingestas recientes.

Se utilizan fundamentalmente el peso, la talla, el perímetro braquial y los pliegues subcutáneos. Que pueden agruparse en dos grupos: el peso y la talla que nos permiten una valoración de la masa global, y el perímetro braquial y pliegues cutáneos, que evalúan el compartimento muscular y graso respectivamente. (Martínez et al., 1995)¹³.

Peso y talla

Las medidas del peso y la talla corporales son fáciles de realizar y de gran utilidad para evaluar el crecimiento y el estado nutricional.

El peso es un índice de constitución y composición corporal que está sujeto a rápidas variaciones por causas no nutritivas, tales como el contenido líquido o intestinal (Lirio et al., 1991)¹⁴.

La talla es una medida poco sensible a déficit nutritivos de escasa duración, pero cuando la talla disminuye en relación a la edad, puede indicar malnutrición crónica. Sin embargo, un peso disminuido respecto a la talla reflejaría un cuadro de malnutrición aguda (Martínez et al., 1995)¹⁵.

En situaciones de desnutrición incipiente lo primero que se afecta es el ritmo normal de ganancia ponderal, si la malnutrición continua progresando el crecimiento se ve afectado y cuando la malnutrición es muy importante el crecimiento se detiene y la pérdida ponderal es muy importante, como consecuencia de la desaparición de las propias reservas energéticas y del consumo de tejidos estructurales como el músculo.

Índice de masa corporal

Junto a los parámetros universales de peso y talla, algunos autores han desarrollado una serie de índices especiales para valorar el estado nutricional. Estos índices constan de una o más medidas simples y son esenciales para la interpretación de las medidas antropométricas. De todos los índices propuestos con esta finalidad, el más útil sigue siendo el introducido por Quetelet en 1869, que utiliza la relación peso/talla², rebautizado por Keys (1972) como índice de masa corporal (IMC). Por ser el peso más sensible que la talla a los cambios en el estado nutricional y en la composición corporal, la modificación de la estatura en el denominador ofrece un valor menos dependiente de ella y así el índice se correlaciona más estrechamente con la grasa corporal. En el niño, el valor del IMC varía con las distintas fases del desarrollo del tejido adiposo y es necesario utilizar estándares procedentes de un estudio longitudinal. En cuanto a los límites de este índice, se acepta que el percentil 25 marca la frontera de la delgadez, el percentil 75, la del sobrepeso y, por encima del percentil 95, la obesidad.

Pliegues cutáneos

Este método asume que la grasa subcutánea constituye una proporción constante de la grasa corporal total y que los lugares empleados para las mediciones se consideran una media de toda la grasa subcutánea corporal.

Para realizar esta valoración, se mide el espesor del pliegue de la piel en unas zonas determinadas; es decir, una doble capa de piel y tejido adiposo subyacente, evitando siempre incluir el músculo. De esta manera, es posible estimar con bastante precisión la cantidad de grasa subcutánea, que constituye el 50 por 100 de la grasa corporal.

Se mide en mm mediante un sencillo aparato llamado plicómetro o lipocalibre. Las medidas más frecuentes comprenden los pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco.

El pliegue del tríceps estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el pliegue subescapular mide preferentemente la obesidad del tronco. El pliegue suprailíaco estima la grasa abdominal o central.

Para los pliegues, los valores por encima del percentil 90 deben ser considerados indicadores de obesidad y por debajo del percentil 3 indican desnutrición.

En cualquier caso, el grosor del pliegue tricipital no se ve afectado por los cambios de tamaño corporal y sirve para realizar una medición directa del porcentaje de grasa corporal. Además, incluso cuando la persona que realiza las mediciones posee una capacitación especializada, resulta muy difícil reproducir las mediciones de los

pliegues cutáneos tricipitales, especialmente en los niños obesos, por lo que este método no es un método tan eficaz como el IMC para hacer un seguimiento del niño hasta la edad adulta.

Perímetros

Dentro de los perímetros, el braquial es el de mayor interés, pues ha demostrado ser un buen índice de la masa grasa y muscular conjuntamente. El perímetro braquial mide el perímetro del húmero, el espesor del músculo y la grasa subcutánea, por eso los cálculos realizados en la zona braquial tienen limitaciones, pues asumimos que el diámetro humeral es el mismo para todos, que el área es cilíndrica, y que la grasa no es comprimida al aplicar el calibrador (Mueller et al., 1989)¹⁶.

1.8 Diagnóstico bioquímico

La anorexia nerviosa es en los países desarrollados el prototipo de Malnutrición Energético Proteica (MEP) de predominio energético (Marasmo nutricional), de larga evolución. El deterioro orgánico se va instaurando poco a poco, lo que permite un proceso de adaptación bastante eficaz que se traduce en escasas repercusiones analíticas bioquímicas. En la analítica, salvo casos muy avanzados, no se evidencian grandes alteraciones; este hecho es debido en parte a la hemoconcentración por la reducción de la ingesta hídrica en un alto porcentaje de los pacientes, unido al menor aporte de agua procedente de los alimentos (restricción dietética) y del agua metabólica. (Ferrández et al., 2002)¹⁷.

Al tratarse de una malnutrición de predominio energético, el déficit proteico aparece sólo en casos muy avanzados, y aquellos parámetros bioquímicos que valoran albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína transportadora del retinol, son normales o presentan un déficit ligero/moderado. La albúmina debido a su larga vida media (18-20 días) es útil en la valoración de los cuadros graves y prolongados y como indicador de la evolución de la renutrición; la transferrina es más sensible a los cambios en el status proteico pero su concentración depende en parte del metabolismo del hierro por lo que la misma disminución de la misma en un cuadro de MEP puede estar enmascarada por un incremento relacionado con el déficit de hierro. La prealbúmina, aunque es muy sensible para detectar cuadros agudos de MEP, su concentración sérica depende del aporte energético y del balance nitrogenado y su vida media es de dos días, es muy poco específica ya que sufre grandes modificaciones en procesos infecciosos, inflamatorios, alteraciones hepáticas y situaciones de estrés. La proteína transportadora del retinol es una proteína de vida media muy corta (12 horas), muy

sensible frente a la deprivación proteica pero muy poco específica ya que sus niveles se modifican en múltiples procesos patológicos, lo que unido a las dificultades técnicas en su determinación limitan su uso en la clínica práctica. (Ferrández et al., 2002)¹⁷.

Uno de los principales inconvenientes de los parámetros bioquímicos radica en que la tasa sérica de un nutriente no refleja necesariamente el estado de los depósitos, ya que en ésta influyen la ingesta diaria y la regulación homeostática. Por lo tanto, podríamos decir que la mayoría de los parámetros son poco sensibles, poco específicos y poco reproducibles, teniendo pues, un valor relativo en el enjuiciamiento del estado nutricional general. A pesar de los esfuerzos realizados en este sentido, tienen una serie de desventajas que no les hacen superiores a los somatométricos en el enjuiciamiento del estado nutricional de la AN fuera de la fase de complicaciones.

Respecto a los parámetros endócrinos, la secreción de la hormona de crecimiento (GH) se encuentra paradójicamente elevada a veces y en la mayoría de las ocasiones es al menos normal; tal paradoja hay que interpretarla por la existencia de una insensibilidad parcial a la GH en la AN, ya que presenta así mismo, niveles disminuidos de IGF-1 (Insulin growth factor type 1) (Ferrández et al., 2002)¹⁷.

De forma secundaria y en relación con el hipoinsulinismo ligado a la malnutrición, los niveles de IGF-BP1 (Insulin growth factor- binding protein type 1) están significativamente elevados, habiendo sido postulados como posible detección precoz del trastorno. El eje IGF, la alteración básica, como en otros hipo crecimientos ligados al padecimiento de enfermedades nutritivas crónicas puede residir en una disminución de la generación de IGF-1 y en la alteración del cortejo de sus proteínas de transporte. Con relación a la GH, existen por lo tanto hechos contradictorios, pero es evidente que el eje hipotálamo-hipófiso-somatomedínico, sufre modificaciones relacionadas con la malnutrición y es probable que la adaptación del mismo sea fundamentalmente protectora, tratando de que se mantengan las funciones metabólicas básicas, aunque sea en detrimento del crecimiento. La recuperación ponderal normaliza de forma más rápida la secreción de GH que los IGFs y sus proteínas de transporte (Ferrández et al., 2002)¹⁷.

1.9 Valoración del grado de malnutrición

Son muchas las variaciones y controversias que se mantienen acerca del mejor y más útil método de valoración y definición de la malnutrición. En 1956, Gómez introdujo una clasificación basada en la situación del peso por debajo de un porcentaje especificado de la mediana de pesos para la edad (Gomez et al., 1956)¹⁸.

Seoane y Latham propusieron después calcular el peso para la talla y la talla para la edad, una forma de distinguir entre emaciación y fallo de medro (Seoane et al., 1971)¹⁹.

La emaciación, en la que está reducido el peso para la talla, es indicativa de alteración aguda del crecimiento debida a malnutrición, mientras que el fallo de medro, en el que está reducida la talla para la edad, sugiere más bien una malnutrición crónica con alteración del crecimiento a largo plazo (Bear et al., 1997)²⁰.

En 1977, Waterlow recomendó el uso de la puntuación z y las desviaciones estándar (DE) por debajo de la mediana para definir bajo peso, emaciación y fallo de medro. (Waterlow et al., 1972 y 1977)^{21, 22}

Estas definiciones continúan siendo ampliamente usadas con subsecuentes modificaciones por la OMS. La OMS adoptó la clasificación del NCHS (National Center for Health Statistics) de los EE.UU. en 1983 como referencia internacional para peso y talla en la infancia. Desde entonces se ha clasificado a los niños como: bajo peso, emaciación o fallo de medro basándose en las puntuaciones z (OMS, 1995)²³.

Los mayores problemas con la utilización de los criterios del NCHS como población de referencia son la extrapolación de una población étnicamente homogénea, que no parece ser representativa de los países en desarrollo, la inclusión de lactantes alimentados con leche artificial, y la asunción de que todos los niños de una determinada talla han de tener la misma media de peso respecto a la edad. En 2006, fue adoptada por la OMS una nueva población de referencia, basada en un estudio multicéntrico internacional utilizando exclusivamente niños de diversos sustratos étnicos exclusivamente lactados al pecho válidos hasta los 5 años de edad (OMS, 2006)²⁴.

Los estudios subsecuentes han resaltado que estas nuevas curvas de referencia de crecimiento de la OMS darán como resultado unas mayores cifras de prevalencia de malnutrición cuando se comparen con los estándares del NCHS.

Más recientemente, Cole ha propuesto una nueva definición para la delgadez, tras un metaanálisis de estudios poblacionales realizados en seis países con ingresos en tasas altas y medias, con un total de 192.727 sujetos con rango de edad entre 0 y 25 años. Propuso la utilización del índice de masa corporal para la edad, una forma de clasificar la delgadez referida a la edad, como método para la evaluación de la malnutrición. Esta metodología, no obstante, no ha sido probada en estudios poblacionales, y su validez para predecir la morbilidad es desconocida (Cole et al., 2007)²⁵.

1.10 Complicaciones médicas de la anorexia nerviosa

La AN es un modelo de malnutrición energético-proteica, de predominio energético, e instauración lenta y progresiva que afecta a prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo, durante un período de la vida en el que los cambios son muy importantes y requieren un aporte suplementario de energía y nutrientes. Una de las complicaciones endocrinológicas más importantes de la anorexia nerviosa es la aparición de osteopenia u osteoporosis.

Se han descrito complicaciones cardiovasculares atrofia miocárdica, prolapso de la valvula mitral, derrame pericárdico, bradicardia. Se altera el aparato reproductor causando amenorrea hipotalámica funcional, primaria o secundaria. A nivel gastrointestinal gastroparesis y estreñimiento. A su vez pueden ocurrir alteraciones en el crecimiento en adolescentes (Arrufat et al., 2009)⁹¹.

1.11 Pronóstico de la anorexia nerviosa

Los principales estudios sobre el pronóstico de la AN indican una tasa bruta media de mortalidad del 5% (Steinhausen et al., 2002)²⁶. Siendo en general superiores a las de la población general y aumentan significativamente con la duración de la enfermedad. En contraposición a este dato, parece que el resultado global en los supervivientes mejora con la duración del seguimiento (con las consiguientes implicaciones terapéuticas).

El 50% de los casos de AN evoluciona a remisión completa (Zipfel et al., 2000)²⁷. La remisión parcial se observa entre el 20%-30% de los casos de AN. Entre el 10% y 20% de los casos evolucionan a cronicidad (Lowe et al., 2001)²⁸.

JUSTIFICACIÓN

Alteraciones de la densidad mineral ósea y anorexia nerviosa

Múltiples estudios han demostrado que la anorexia nerviosa conlleva una disminución significativa de la densidad mineral ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas en la vida adulta.

La obtención de un depósito óptimo de contenido mineral óseo durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta va a depender de la interacción de factores nutricionales, hormonales y de los diferentes estilos de vida. Se estima que durante los 3 primeros años de vida se adquiere aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo. Desde

los 4 años al inicio de la pubertad un 20%, durante la adolescencia se adquiere aproximadamente el 45% y pasados 2 años de la menarquia sólo se produce un mínimo incremento (Del Río et al. 1994)²⁹.

La mayor prevalencia del diagnóstico, entre los 13 y los 18 años, implica que va a incidir en un momento crítico de crecimiento y desarrollo esquelético, sobre todo en el hueso trabecular, donde se logra antes el pico de masa ósea y luego continúa la mineralización del hueso cortical hasta las etapas más tardías.

El pico de masa ósea adquirida por un paciente con AN depende del tiempo de inicio y la duración del trastorno de la alimentación, el grado de desnutrición, y los cambios en la composición corporal.

Las principales variables asociadas con la disminución de la DMO son la duración de la enfermedad, la duración de la amenorrea y el índice de masa corporal (IMC) del paciente. (Goebel et al., 1999; Lennkh et al., 1999; Wong et al., 2004; Baker et al., 2000)^{30,31,32,33}.

Un índice de masa corporal de 15 kg/m² y la presencia de amenorrea durante 6 meses puede conducir a la pérdida de la densidad mineral ósea (Mehler et al., 2009)³⁴.

Un estudio de 73 mujeres con AN (media edad promedio 17 años) encontró que 20 meses de amenorrea fue el umbral por encima del cual casi todos los pacientes sufrieron una pérdida de la DMO significativa. (Audí et al., 2002)³⁵.

La osteoporosis que se observa en los pacientes con AN difiere de la que se encuentra en las mujeres en estado posmenopáusico (Miller et al., 2007)³⁶. En AN, las pacientes tienen niveles séricos disminuídos de estrógeno, andrógenos, IGF-1, y leptina. Además, hay niveles elevados de cortisol (Misra et al., 2004)³⁷ y los niveles de calcio en suero, vitamina D, y hormona paratiroidea se encuentran en rangos normales (Audí et al., 2002)³⁵.

Al menos el 30 por ciento de las pacientes con AN tienen osteoporosis, lo que aumenta su riesgo de fracturas (Miller et al., 2005; Grinspoon et al., 2000; Winston et al., 2008)^{38,39,40}. Según otros autores se estima en torno al 50% (Siemens et al., 1996)⁴⁹.

Un estudio realizado en 57 pacientes que cumplían con AN, el 35% de éstas presentaban osteoporosis y el 58% presentaban osteopenia (Gonzalez et al., 2008)⁴¹. Otros autores concluyen que el 50% de las jóvenes con AN y 20 meses de amenorrea

tenían osteopenia y con 24 meses de amenorrea el 38% presentaba osteoporosis (Jacasinghe et al., 2008, Audí et al., 2002)^{42,35}.

Según Miller en las mujeres con AN que no recuperan peso y presentan amenorrea, la media anual de pérdida de masa ósea en la columna del 2,6% y en la cadera del 2,4% (Miller et al., 2006)⁴³.

En un estudio longitudinal efectuado en 27 mujeres adultas con AN seguidas durante más de 2 años, se observó que la DMO cortical no se incrementaba significativamente a pesar de que un alto porcentaje de éstas recuperaron el peso y en menor medida las menstruaciones (Rigotti et al., 1984)⁴⁴. En otro estudio se demuestra que el incremento del peso no es suficiente para modificar la DMO disminuida de estas pacientes, incluso tras 51 meses de seguimiento (Baker et al., 2000)³³. Según otros autores, la recuperación del peso es el mejor predictor para detener la resorción del hueso lumbar en las pacientes con AN (Caillot-Augusseau et al., 2000)⁴⁵.

Un estudio retrospectivo de cohorte realizado en 208 pacientes con AN, halló una probabilidad tres veces mayor de sufrir una fractura que la población general (Lucas et al., 1999)⁴⁵. Otros autores indican que más del 50% de las mujeres, con historia previa de AN, tendrán una fractura ósea aproximadamente a los 40 años de edad (Zipfel et al., 2001)⁴⁶. Un estudio observacional realizado en 27 mujeres con AN con un tiempo medio de seguimiento de 25 meses describió un riesgo de fractura siete veces mayor que la población general (Rigotti et al., 1991)⁴⁷.

A su vez, la osteoporosis en la AN puede producir alteraciones óseas irreversibles que se acompañan de discapacidad a largo plazo, tales como el dolor, la cifosis y la talla baja (Mehler et al., 2009; Audí et al., 2002)^{34,35}.

La osteoporosis en la AN se caracteriza por un aumento de la resorción ósea sin un aumento concomitante de la formación ósea. El sitio más afectado es la columna lumbar (Mehler et al., 2009)³⁴.

El hueso trabecular, que se encuentra en la columna vertebral y las caderas, se ve más afectado que el hueso cortical. La pérdida de hueso se produce a una velocidad de un 4 a 10 por ciento por año (Mehler et al., 2003)⁴⁸.

La instauración de la pérdida de la DMO es temprana, a menudo en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad y no revierte en su totalidad con el aporte exógeno de estrógenos (Klibanski et al., 1995)⁵⁰. Para la pérdida de la DMO se postula un origen multifactorial; se ha relacionado sobre todo con las alteraciones

hormonales y con el estado nutricional. Algunos factores implicados son la duración de la enfermedad y de la amenorrea (déficit estrogénico), el IMC, los valores elevados de cortisol, la actividad física y el período de ciclos ováricos normales antes del inicio de la amenorrea (Audí et al., 2002)³⁵. Se ha postulado que estas pacientes presentan una resistencia adquirida a la hormona de crecimiento (Misra et al., 2003)⁵¹, efecto potencialmente reversible tras tratamiento con IGF-1 recombinante (Grinspoon et al., 2003)⁵². Se investigan también posibles biomarcadores implicados en la pérdida de densidad ósea, como la osteoprotegerina (Misra et al., 2003)⁵³. En estudios comparativos realizados en pacientes jóvenes (premenopáusicas) en situación de amenorrea pero de causa diferente a la AN (hipogonadismo hipogonadotrofo, hiperprolactinemia, menopausia precoz) se objetiva también pérdida de la DMO, pero este déficit es menor, y los tratamientos que conllevan la reversión del hipoestrogenismo son eficaces (Grinspoon et al., 1999)⁵⁴.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Estudiar las características clínicas, antropométricas, bioquímicas y de la densidad mineral ósea en pacientes diagnosticados de anorexia nerviosa restrictiva.

2.2 Objetivos específicos

1. Realizar un estudio de las características clínicas de un grupo de pacientes diagnosticadas de anorexia nerviosa y que han precisado ingreso hospitalario.
2. Analizar el estado nutricional de dicha muestra de pacientes mediante el método antropométrico.
3. Estudiar los principales valores analíticos y bioquímicos asociados a la malnutrición en la muestra de pacientes.
4. Analizar las diferencias en la densidad mineral ósea de los pacientes estudiados buscando correlaciones con la edad, duración de la enfermedad, duración de la amenorrea, índice de masa corporal.

2.3 Hipótesis

Nuestra hipótesis, en la que coincidimos con otros autores, es que el estado nutricional desempeña un papel primario en la génesis, el desarrollo y la recuperación de la pérdida de DMO en las pacientes con AN. Por ello, se ha realizado un estudio retrospectivo para analizar la valoración nutricional de las pacientes con AN restrictiva que incluye, indicadores antropométricos y bioquímicos del estado nutricional, hormonales y hemos establecido su influencia en la osteopenia que presentan estas pacientes en el momento del ingreso hospitalario.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño transversal, con recogida retrospectiva de datos basales, antes del inicio del tratamiento hospitalario, conforme al protocolo utilizado en pacientes ingresadas por trastornos de la conducta alimentaria.

3.2 Definición de población de estudio

3.2.1 Población estudiada

◦ Criterios de inclusión:

- Pacientes, niños y adolescentes, diagnosticados de anorexia nerviosa restrictiva que cumplan criterios diagnósticos (DSM IV).
- Que hayan estado en seguimiento en Psiquiatría Infanto-Juvenil o de forma ambulatoria por su pediatra de área.
- Que hayan precisado un primer ingreso hospitalario por anorexia nerviosa restrictiva en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza entre julio de 2008 y julio de 2013.
- Que se les haya realizado una densitometría ósea (DEXA).

◦ Criterios de exclusión:

- Pacientes en tratamiento con medicación hormonal (anticonceptivos).

Hemos obtenido una muestra de 88 pacientes que cumplieron todos criterios, excepto la realización de la densitometría ósea, por lo que finalmente fueron seleccionados 54 pacientes que precisaron un primer ingreso hospitalario en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Se trata de una muestra de 47 mujeres y 7 varones con una media de edad de $15,01 \pm 1,87$ y un rango comprendido entre los 9,9 y los 18 años, todos ellos afectados de anorexia nerviosa restrictiva según los criterios diagnósticos DSM IV y con tiempo de evolución media de la enfermedad de 15 meses.

3.3 Características clínicas, antropométricas, bioquímicas, hormonales, de la densidad mineral ósea y ecográficas de los pacientes

Se han revisado las Historias Clínicas de todos los pacientes con anorexia nerviosa restrictiva incluidos en la muestra de estudio y se han recogido distintas variables referentes al momento del ingreso hospitalario: Antecedentes personales y familiares de osteoporosis, edad, estadio puberal, datos ginecológicos, de la enfermedad actual, antropométricos. Valores de laboratorio obtenido mediante analíticas: bioquímica, hormonal, hormonas sexuales, metabolismo fosfo-cálcico, nutricional. Valores de la densitometría ósea y de la ecografía ginecológica.

3.3.1 Características clínicas de los pacientes

- **La edad decimal:**

Las edades de los pacientes se han recogido en forma de edad decimal, tomando como fecha actual la del primer día del primer ingreso hospitalario y empleando tres cifras decimales para realizar los cálculos, aunque en el trabajo se presentarán simplificadas a sólo dos cifras decimales.

- **El peso máximo obtenido:**

Esta variable ha sido obtenida mediante anamnesis: ¿Cuál es el peso máximo que la paciente ha tenido en toda su vida?, expresado en kilogramos, por los padres o tutores de los pacientes. Como inconveniente este valor no especifica el momento que el paciente presentó ese peso máximo, por lo que esta variable no ha podido ser utilizada en este estudio.

- **La duración de la enfermedad actual:**

Es el tiempo que llevaba con la sintomatología antes de ser diagnosticado, expresado en meses por los padres o tutores, ya que algunos pacientes niegan su enfermedad y el tiempo de evolución de la misma.

- **La pérdida de peso y el tiempo de la misma:**

Es el valor referido por los padres desde que han obtenido un valor exacto en kilogramos y los meses en los que notaron esa pérdida cuantificada. Debido a la dificultad a la hora de interpretar esos valores debido a la diferencia en el tiempo de evolución de la pérdida de peso, esta variable no ha podido ser utilizada en este estudio.

- **Estadio puberal (Tanner):**

La evaluación del desarrollo puberal se ha realizado empleando los estadios de Tanner (Tanner et al., 1976)⁵⁵.

Valores obtenidos de la telarquia, la pubarquia y la axilarquia en las mujeres y los genitales (pene y volumen testicular), la pubarquia y la axilarquia en los varones.

- **Antecedentes ginecológicos:**

- **Menarquia y edad de menarquia:**

Mediante la anamnesis las pacientes refiere si han tenido la menarquia y la edad en años de la misma.

- **Amenorrea secundaria y duración de la misma:**

En las pacientes que han tenido la menarquia se especifica si han estado en amenorrea y el tiempo de evolución de la misma expresada en meses.

3.3.2 Características antropométricas de los pacientes

Todas las mediciones antropométricas se han realizado en la Planta de Escolares del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza:

- **Peso**

Se ha utilizado una báscula de precisión modelo SECA (rango 0.1 a 150 Kg), realizando la medición por el personal de enfermería, con paciente descalzo, en ropa interior y colocado encima de la báscula sin punto de apoyo. El valor obtenido se ha expresado en kilos (Kg) y con dos cifras decimales.

- **Talla**

Se ha utilizado un tallímetro de precisión modelo SECA Quality Control 225 (rango 0,1 a 230 cm). La técnica se ha realizado por el personal de enfermería colocando al paciente de pie, descalzo, con la cabeza de forma que el plano de Frankfurt sea horizontal, con los pies juntos, las rodillas estiradas y los talones, las nalgas y la espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. El valor obtenido se ha expresado en centímetros (cm), con una cifra decimal.

- **Índice de masa corporal**

Esta variable se ha calculado relacionando el peso y la altura mediante la siguiente expresión matemática:

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{talla (m)}^2$$

Nos da información sobre el exceso o déficit de peso con respecto a la altura, el sexo y la edad del sujeto. El valor obtenido se ha expresado con dos cifras decimales en Kg/m²

Se han calculado los valores respectivos en percentiles y desviación típica según las gráficas de Carrascosa (Carrascosa et al., 2008)⁵⁶ y de la OMS (Onis et al., 2007)⁵⁷.

- **Índice de Waterlow (IW) o porcentaje del peso ideal**

Esta variable se ha calculado relacionando el peso y el peso para la talla en percentil 50, obtenido mediante el estudio de Carrascosa (Carrascosa et al., 2008)⁵⁶ mediante la siguiente expresión matemática (Waterlow et al., 1972)²¹:

$$IW = \text{Peso real (Kg)} / \text{peso para la talla en percentil 50} \times 100$$

Siendo los valores obtenidos:

- Normal: > 90%
- Subnutrición crónica:
 - Leve: 80-90%
 - Moderada: 70-80%
 - Grave: < 70%

- **Índice de Cole**

El índice de Cole (Cole et al., 2007)²⁵ se obtiene mediante la utilización del índice de masa corporal para la edad. Es una forma de clasificar la delgadez referida a la edad, como método para la evaluación de la malnutrición, utilizando unas tablas y según la edad y el IMC del paciente se establece un grado.

- Normonutrición
- Malnutrición
 - Grado 1: IMC para la edad Z score OMS < -1
 - Grado 2: IMC para la edad Z score OMS < -2
 - Grado 3: IMC para la edad Z score OMS < -3

- **Porcentaje de pérdida de peso ideal**

Esta variable se ha calculado relacionando el peso y el peso para la talla en percentil 50, obtenido mediante el índice de Waterlow y luego la diferencia con el IW normal considerado 100, expresado en porcentaje.

- **Perímetro braquial**

Se ha utilizado una cinta métrica, utilizando como medida cm. La técnica se ha realizado con el brazo relajado y extensión del codo, sobre la superficie lateral del brazo a la altura del punto medio de una línea vertical que une el ángulo acromial y la punta del olecranon se pasa la cinta horizontalmente alrededor del brazo, en contacto con la piel en toda la circunferencia, pero sin comprimirla. El perímetro braquial refleja la suma de la sección del húmero, masa muscular, y masa grasa.

- **Pliegues subcutáneos**

Para la medición de los pliegues se ha utilizado un calibrador modelo Holtain LTD® con apertura de 40 mm y precisión de 2 mm. La técnica consiste tomar el pliegue subcutáneo con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda a la vez que se mide con el plicómetro sostenido con la mano derecha, para lo cual hay que conseguir que las dos ramas del plicómetro mantengan una presión constante a ambos lados del pliegue. (Westrate et al., 1989)⁵⁸. Cada uno de los pliegues ha sido medido por mismos examinadores. El grosor del panículo adiposo indica el estado de reserva calórica. Se han recogido las medidas de 4 pliegues: bíceps, tríceps, subescapular y supra ilíaco.

Para la interpretación de los resultados y para su comparación en las diferentes edades y sexos se utilizan las DT de los pliegues subcutáneos obtenidas del estudio epidemiológico transversal Enkid realizado sobre una muestra representativa de la población española de 2 a 24 años (n = 3.534), determinada mediante procedimientos estandarizados con instrumentos homologados (Serra et al., 2003)⁶².

- Tricipital: Indicador del porcentaje de grasa corporal total. Su medición se realiza en el punto equidistante entre el acromion y el olecranon. Ortiz y colaboradores concluyeron que en individuos de 6 a 17 años el pliegue que mejor se asociaba con el porcentaje de grasa corporal medida a través de densitometría era el tricipital (Ortiz et al., 2002)⁵⁹.

- Subescapular: Indicador de adiposidad abdominal o central. Su medición se realiza en la vertical del ángulo inferior de la escapula, inmediatamente por debajo.

Dado que la muestra de estudio está formada por sujetos de distintas edades, las variables antropométricas peso, talla, IMC se han expresado en función del grado de desviación sobre la media de acuerdo a tablas estandarizadas para niños de su misma edad y sexo, utilizando como tablas

de referencia las de Carrascosa (Carrascosa et al., 2008)⁵⁶ y la OMS (Onis et al., 2007)⁵⁷. Para los pliegues subcutáneos se utilizan las tablas de EnKid (Serra et al., 2003)⁶². Cada valor DT (Desviación típica) o Z-score se ha obtenido de la siguiente expresión:

$$DT = \text{Dato obtenido} - \text{media o mediana} / \text{Desviación estándar}$$

3.3.3 Estudio de laboratorio de los pacientes

Las variables analíticas se obtuvieron durante el primer ingreso de los pacientes, mediante una extracción de sangre venosa en ayunas.

A continuación se especifican las determinaciones analíticas realizadas con sus respectivas abreviaturas, unidades y valores de referencia (VR).

- **Bioquímica Hormonal:**
 - Hormona de crecimiento (GH, ng/ml) VR: 0.06-5
 - Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, ng/ml) VR: 226-903 ng/ml
 - Tirotropina (TSH, μ U/ml) VR: 0.34-5.6 μ U/ml
 - Cortisol (μ g/dL) VR: 5-25 microg/dl
 - Insulina (μ U/ml) VR: 15.3 μ U/ml
 - Leptina (ng/mL)
- **Bioquímica hormonal / Hormonas sexuales:**
 - Hormona luteinizante (LH, mU/ml). VR: Hombres: 0.8-7.6 mU/ml, Mujeres: prepuberales: ND-3.5 mU/ml; Fase folicular: 1.1-11.6 mU/ml, Pico de ovulación 17-77mU/ml, Fase lútea: no detectable (ND)-14.7, Posmenopáusicas: 11-40 mU/ml.
 - Hormona foliculoestimulante (FSH, mU/ml). VR: Hombres: 1.5-14. Mujeres: prepuberales: 0.5-3.7 mU/ml; Fase folicular: 3.4-10 mU/ml, Pico de ovulación 5.7-20 mU/ml, Fase lútea: 1.9-10, Posmenopáusicas: 22-153 mU/ml.
 - Prolactina (ng/ml) VR: 1.9-25 ng/dl
 - Androstenediona (ng/ml) VR: 0.4-4.1
 - Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS, ng/ml) VR: Hombres: 800-5600. Mujeres: 350-4300 ng/ml, postmenopáusicas: 100-1900ng/ml

- 17-Beta Estradiol (pg/ml) VR: Hombres: ND-56. Mujeres: Fase folicular: ND-160 pg/ml, Pico preovulatorio 34-400 pg/ml, Fase lútea: 27-246, Posmenopáusicas: ND-30 mU/ml
- Progesterona (ng/ml), VR: Hombres: 0.5. Mujeres: Fase folicular: 0.3-1 ng/ml, Pico de ovulación 2-3 ng/ml, Fase lútea: 4.1-35 ng/ml
- **Bioquímica / Metabolismo fosfo-cálcico:**
 - Calcitonina (pg/mL) VR: 0-5 pg/ml
 - Parathormona (PTH, pg/mL) VR:10-80pg/ml
 - Calcio (mg/dL) VR: 8.4-10.2
 - Fósforo (mg/dL) VR:2.9-5.1
- **Nutricional:**
 - Albúmina (g/dL) VR: 3.2-4.5 g/dl
 - Transferrina (mg/dL) VR: 200-360 mg/dl
 - Prealbúmina (mg/dL) VR:15-38 mg/dl
 - Proteína ligadora del retinol (mg/dL) VR: 3-6 mg/dl

3.3.4 Estudio de la densidad mineral ósea de los pacientes mediante Absorciometría dual de rayos X (DEXA)

Los rayos X, cuando pasan a través del cuerpo, se atenúan en diferente grado dependiendo de la cantidad y naturaleza del tejido. Por consiguiente, este método es capaz de valorar la cantidad de masa grasa y magra, y el contenido mineral óseo. Además, con este sistema pueden realizarse análisis segmentarios de la composición corporal. Es una de las técnicas más utilizadas y fiables a la hora de evaluar la masa y el grado de mineralización ósea en niños y adolescentes.

En nuestro estudio utilizamos el DEXA, técnica no invasiva, realizada en la columna lumbar L1-L4, que permite calcular la DMO utilizando las siguientes unidades (g/cm²) y la DT ajustada a la edad y sexo con el fin de identificar alteraciones en la mineralización ósea en los pacientes con anorexia nerviosa restrictiva. El densitómetro utilizado ha sido el modelo LUNAR DPX* NT® junto con el software informático QDR for Windows®.

Por medio de la realización de este método complementario se obtienen los siguientes datos:

- DMO: es el parámetro más utilizado para valorar la masa ósea y se presenta expresado en g/cm².
- DT: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo.

Criterios de la OMS para la interpretación de la DMO:

- Normal: entre +1 y – 1 Z -score
- Osteopenia: entre –1 y – 2,5 Z-score
- Osteoporosis: menor a – 2,5 Z-Score

3.3.5 Estudio del endometrio mediante ultrasonografía.

Por medio de la ecografía abdominal realizada por médicos gineco-obstetras se valoró el estado del endometrio mediante la medición de la línea endometrial (LE). Esta prueba es conveniente realizarla en la primera mitad del ciclo, después de la menstruación. En este estudio la mayoría de las pacientes se encuentran en amenorrea. La LE se calcula midiendo las dos capas de la superficie endometrial en el punto más grueso en visión media sagital. Grosor del endometrio: un mínimo de 6 mm en fase media-proliferativa, 10 mm para la fase periovulatoria y 11 mm para la fase media-lútea (Edie-Osagie et al., 2004)⁶⁰.

3.4 Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS® 19.0 para Windows®. Las variables fueron continuas o dicotómicas dependiendo del predictor en cuestión. Cuando los datos no estaban disponibles para un determinado predictor esto fue catalogado como faltan datos, y no se hicieron intentos para derivar que no fueron explícitamente recogidos.

3.4.1 Estadística descriptiva

Se ha realizado en primer lugar un estudio descriptivo de cada una de las variables recogidas de la muestra, empleando métodos de distribución de frecuencias como los diagramas de barras o sectoriales para variables cualitativas o categóricas (ej. sexo, estadio puberal...) y los estadísticos descriptivos (media, desviación típica, mínimo, máximo y rango) para variables cuantitativas.

3.4.2 Estadística analítica

Se ha realizado también estadística analítica a partir del contraste de hipótesis, con el objetivo de establecer diferencias entre dos o más grupos de pacientes respecto a una misma variable. Para ello se ha construido una Hipótesis Alternativa (H1), que es la que queremos demostrar, y una Hipótesis Nula (H0), que es la opuesta. El grado de significación estadística se ha fijado en una $p < 0,05$ y se ha comprobado la

normalidad de las variables mediante la aplicación de los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk. De esta forma, para muestras grandes y variables que siguen una distribución normal se han aplicado tests estadísticos paramétricos y para variables pequeñas ($n < 30$) y variables con distribución no normal se han aplicado los no paramétricos. Dentro de cada categoría, se ha elegido un test u otro en función del tipo de variables implicadas en el estudio (Martínez-González et al., 2001)⁶¹ (Tabla 1)

Tabla 1. Tipo de test paramétricos

Variable 1	Variable 2	Test
Cuantitativa	Cualitativa	T de student (medias de 2 grupos) ANOVA (medias de >2 grupos)
Cualitativa	Cualitativa	Chi cuadrado
Cuantitativa	Cuantitativa	Correlación de Pearson Regresión

4. RESULTADOS

En el estudio han participado 54 pacientes afectos de anorexia nerviosa restrictiva y se han evaluado en cada uno de ellos una serie de variables que analizaremos a continuación.

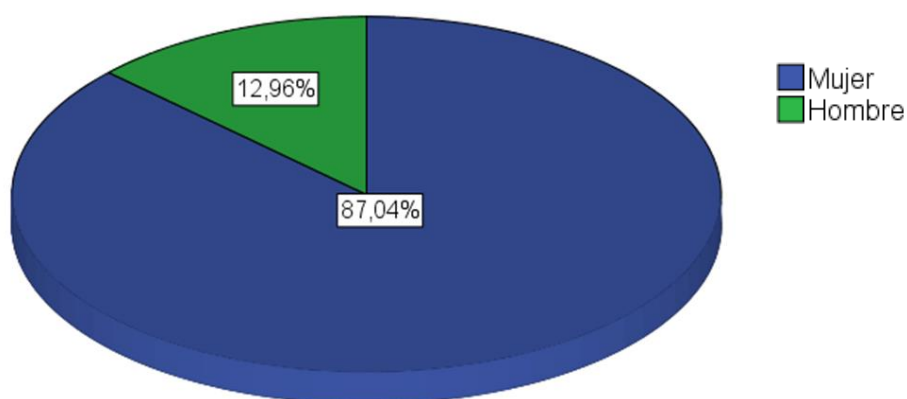
4.1 Análisis descriptivo y comparativo

4.1.1 Características clínicas de los pacientes

4.1.1.1 Distribución por sexos:

En el estudio han participado 47 mujeres (87%) y 7 varones (13%)

Fig. 1. Distribución por sexo (n=54)



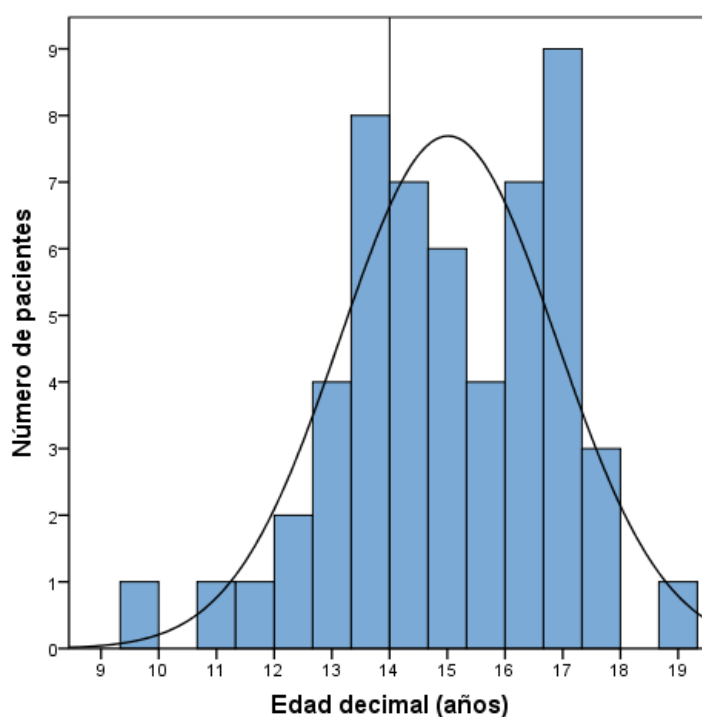
4.1.1.2 Edad decimal:

La edad media de los pacientes es de 15,01 años con una desviación típica (D.T) de 1,87 años ($15,01 \pm 1,87$), un valor mínimo de 9,88 años y un máximo de 18,84 años. (Fig. 2)

Desglosando por sexo:

- La edad media de los varones fue de $13,94 \pm 2,51$ años con un valor mínimo de 9,88 y un máximo de 17,10.
- La edad media de las mujeres fue de $15,17 \pm 1,73$ años con un valor mínimo de 10,93 y un máximo de 18,84.

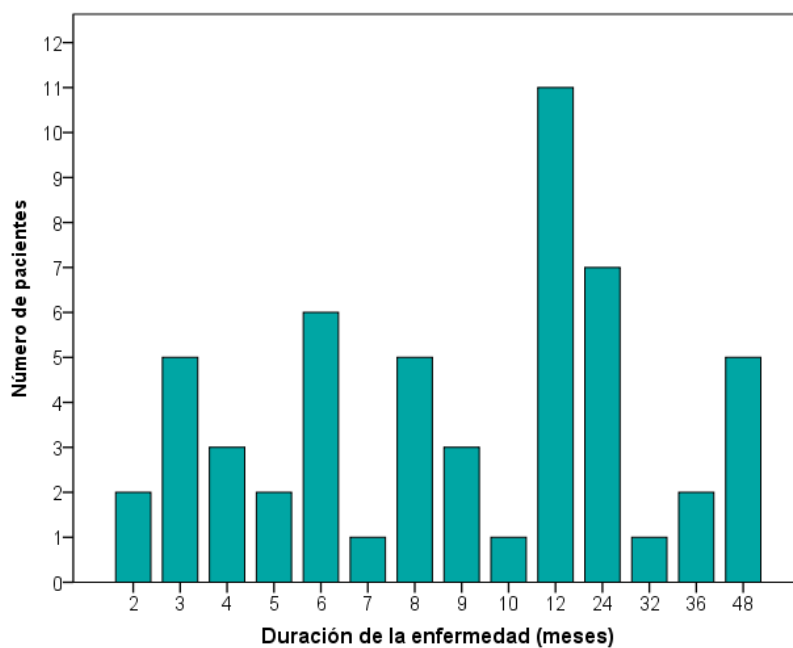
Fig. 2. Edad decimal de los pacientes (años)



4.1.1.3 Duración de la anorexia nerviosa

La duración media de la enfermedad de los pacientes es de 14,91 meses con una desviación típica (D.T) de 13,62 meses ($14,91 \pm 13,62$), un valor mínimo de 2 meses y un máximo de 48 meses. (Fig. 3)

Fig. 3. Duración de la enfermedad (meses)



4.1.1.4 Estadio de Tanner

El estadio de Tanner de los pacientes incluidos en el estudio es el siguiente (Fig 4 y 5)

- El 5,6% (3 mujeres), presentan el estadio 2.
- El 5,6% (2 mujeres y 1 hombre), presentan el estadio 3.
- El 88,9% (42 mujeres y 6 hombres), presentan el estadio 4.

Fig. 4. Distribución según el estadio de Tanner (n=54)

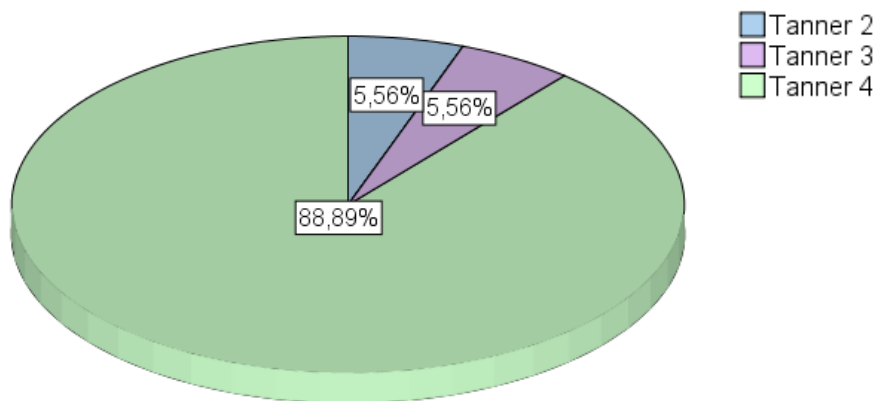
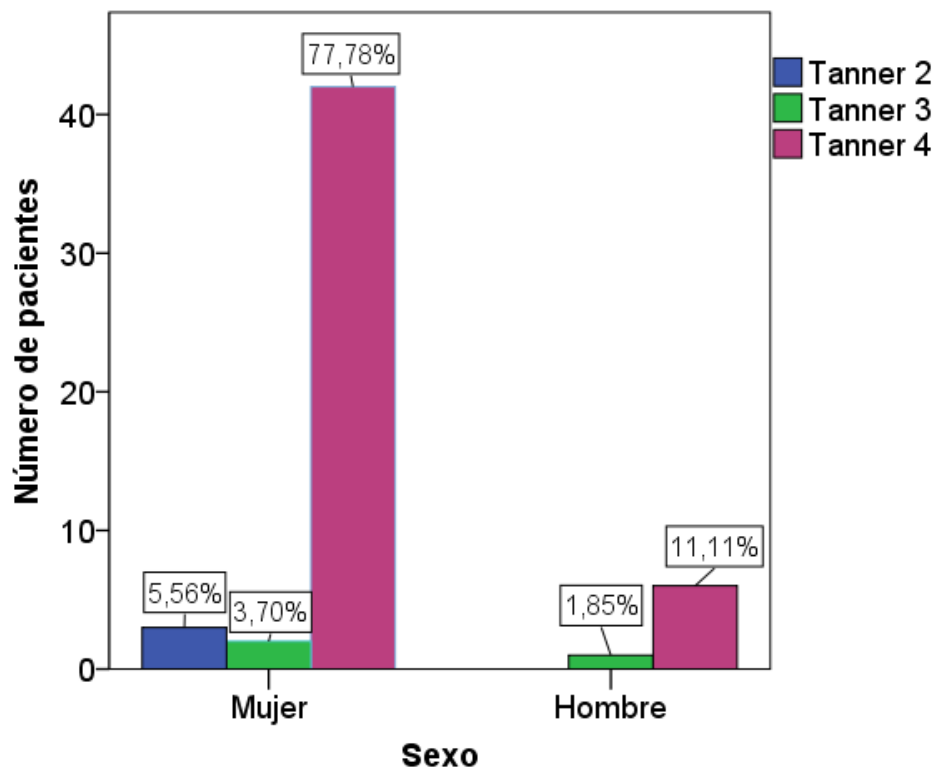


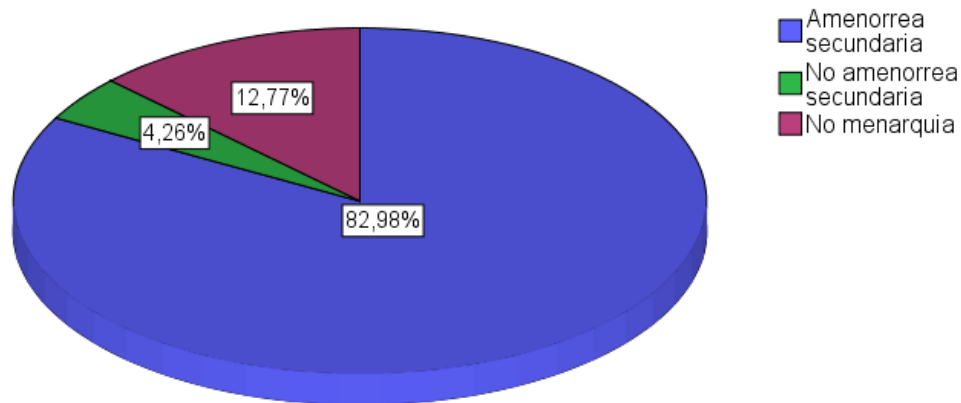
Fig. 5. Distribución según el sexo del estadio de Tanner



4.1.1.5 Amenorrea primaria y secundaria

De las 47 mujeres, 6 (12,8%) no había tenido la menarquia, mientras que de las restantes 39 (82,9%) presentaba amenorrea secundaria, y 2 (4,3%) tenían ciclos regulares (Fig. 6).

Fig. 6. Distribución según menarquia y amenorrea secundaria (n=47)

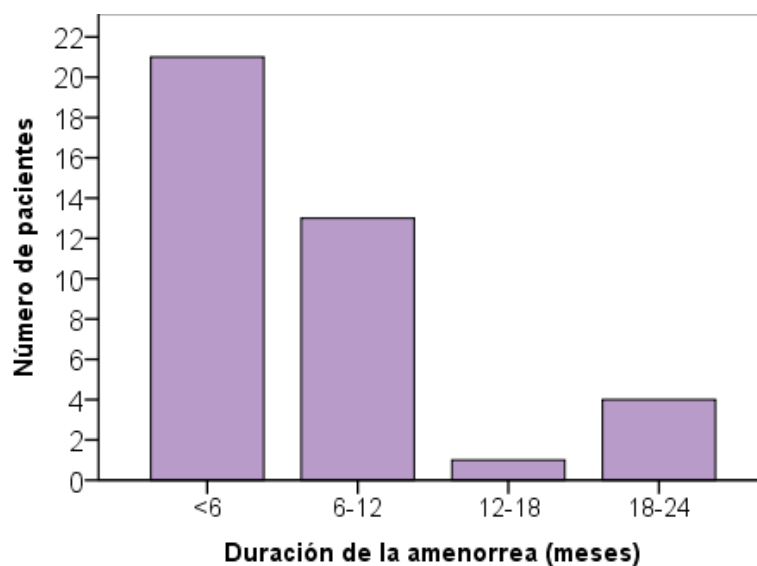


4.1.1.6 Duración de la amenorrea secundaria

En cuanto a la duración de la amenorrea secundaria la media de duración fue de 6,73 meses con una desviación típica de 5,59 meses ($6,73 \pm 5,59$), y un valor mínimo de 3 meses (para cumplir los criterios de DSM-IV) y máximo de 24 meses.

La duración de la amenorrea fue mayor a seis meses en el 46% de las pacientes (Fig. 7).

Fig. 7. Distribución según duración de amenorrea secundaria



4.1.2 Índices de malnutrición

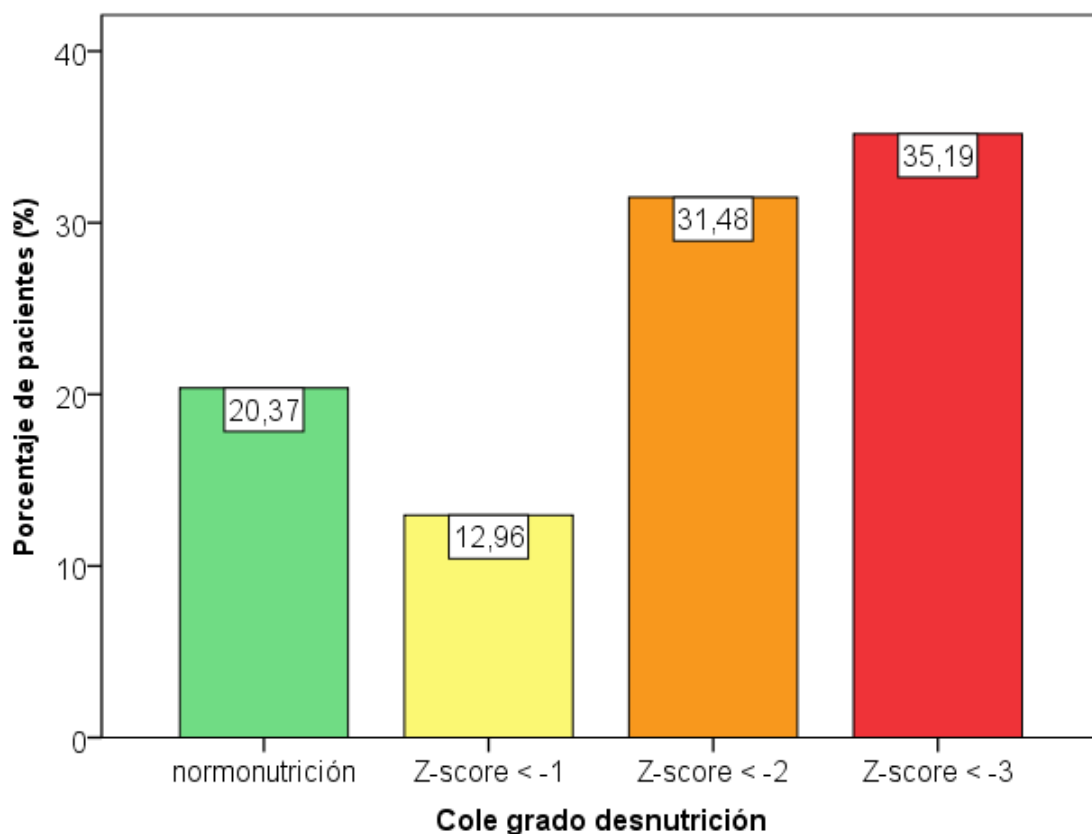
En la valoración del estado nutricional podemos observar que los parámetros nutricionales están alterados.

El índice de masa corporal (IMC) la media en ambos sexos fue de 15,84 Kg/m² con una desviación estándar de 1,93 (15,84 \pm 1,93).

Según el grado de malnutrición de Cole (Fig. 8):

- Normonutrición: 11 pacientes (20,4%)
- Grado 1 (IMC para la edad Z score OMS < -1): 7 pacientes (13%)
- Grado 2 (IMC para la edad Z score OMS < -2): 17 pacientes (31,5%)
- Grado 3 (IMC para la edad Z score OMS < -3): 19 pacientes (35,2%)

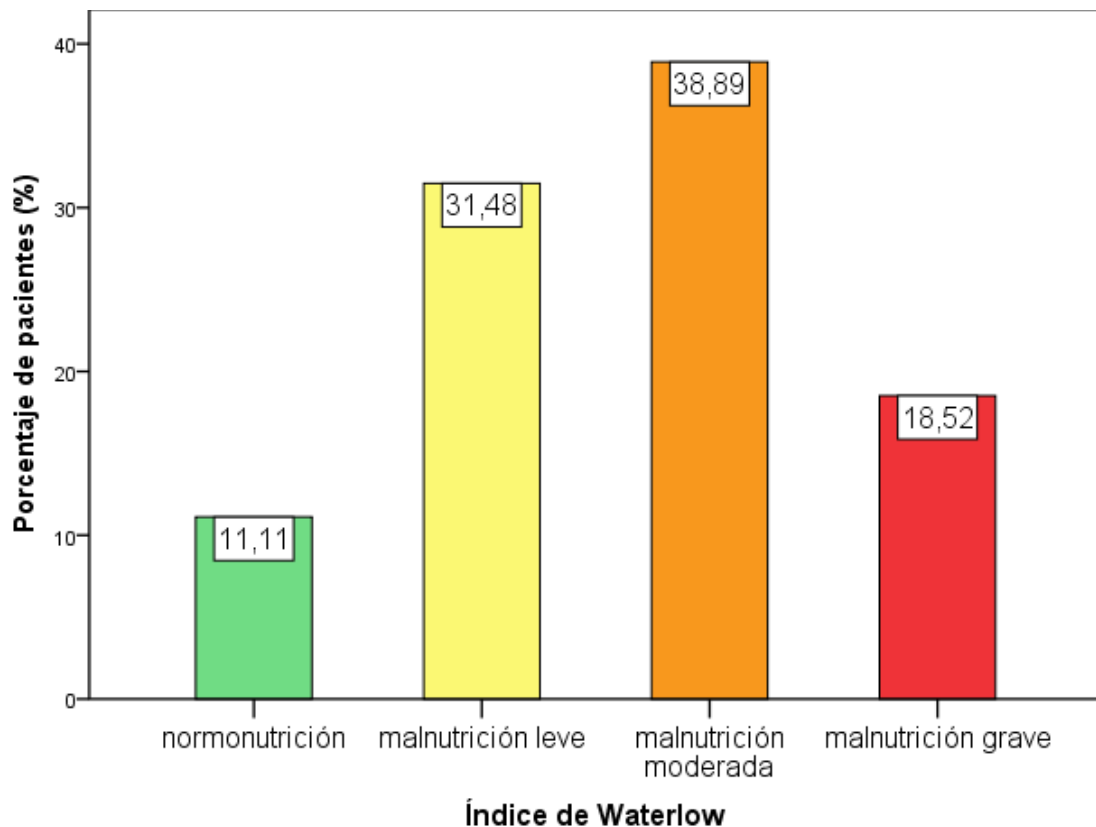
Fig. 8: Porcentaje de pacientes con sus respectivos grados de malnutrición según el índice de Cole.



Según el índice de Waterlow para el peso (Fig. 9):

- Normonutrición: 6 pacientes (11,1%)
- Malnutrición leve: 17 pacientes (31,5%)
- Malnutrición moderada: 21 pacientes (38,9%)
- Malnutrición grave: 10 pacientes (18,5%)

Fig. 9: Porcentaje de pacientes con sus respectivos grados de malnutrición según el índice de Waterlow.



4.1.3 Porcentaje de pérdida de peso ideal

El porcentaje de pérdida de peso ideal, la media fue de 21,88% con una desviación típica de 9,27% ($21,88 \pm 9,27$) y un valor mínimo de 2,24% y máximo de 44,23%.

Los valores obtenidos según el porcentaje de pérdida de peso ideal:

- **<15%:** 12 pacientes (22,2%)
- **15-25%:** 21 pacientes (38,9%)
- **>25%:** 21 pacientes (38,9%)

4.1.4 Características antropométricas

En la valoración del estado nutricional podemos observar que los parámetros nutricionales están alterados. Dado que la muestra está formada por pacientes de distintos sexos y edades, se han expresado los valores obtenidos en forma de desviaciones típicas (DT) para poder establecer comparaciones (Tabla 2).

El IMC es $<15 \text{ Kg/m}^2$ en 20 pacientes (37%), entre 15 y $18,5 \text{ Kg/m}^2$ en 28 pacientes (51,9%), y mayor a $18,5 \text{ Kg/m}^2$ en 6 pacientes (11,1%).

Tabla 2. Características antropométricas de los pacientes según el sexo (n=54)

	Sexo					
	Mujer		Hombre		Total	
	Media	DT	Media	DT	Media	DT
Peso ingreso (Kg)	40,77	6,52	36,50	8,80	40,22	6,91
Peso DT Carrascosa	-1,41	0,59	-1,58	1,04	-1,44	0,65
Talla ingreso (cm)	159,69	7,65	154,63	14,08	159,03	8,73
Talla DT Carrascosa	-0,23	0,99	-,97	1,42	-0,33	1,07
Talla DT OMS	-0,11	0,93	-,79	1,47	-0,20	1,02
IMC (Kg/m^2)	15,95	1,93	15,10	1,94	15,84	1,93
IMC DT Carrascosa	-1,49	0,62	-1,69	,73	-1,52	0,63
IMC DT OMS	-1,70	0,79	-1,88	1,06	-1,73	0,82

IMC: Índice de masa corporal. DT: Desviación típica. OMS: Organización Mundial de la Salud.

En los índices antropométricos, cabe destacar la disminución de la desviación típica de los cuatro pliegues y del perímetro braquial (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los pliegues subcutáneos y perímetro braquial de los pacientes (n=54).

	Sexo					
	Mujer		Hombre		Total	
	Media	DT	Media	DT	Media	DT
Pliegue tricipital DT <i>EnKid</i>	-1,75	1,22	-2,16	0,55	-1,80	1,16
Pliegue subescapular DT <i>EnKid</i>	-1,96	0,89	-2,39	0,34	-2,02	0,85
Pliegue bicipital DT <i>EnKid</i>	-1,53	0,82	-2,44	0,50	-1,64	0,84
Pliegue suprailíaco DT <i>EnKid</i>	-1,03	1,36	-1,46	1,04	-1,08	1,32
Perímetro braquial DT <i>EnKid</i>	-1,96	1,21	-2,10	0,95	-1,98	1,17

DT: Desviación típica.

4.1.5 Características de los parámetros bioquímicos

4.1.5.1 Parámetros bioquímicos nutricionales

En la valoración del estado nutricional los parámetros bioquímicos están en la mayoría dentro de la normalidad, especialmente la albúmina y la proteína transportadora del retinol. (Tabla 4)

Se encuentran alterados, con valores por debajo de la normalidad como se puede observar especialmente en la transferrina, 20 pacientes (37%) debajo del rango de la normalidad y un paciente (1,9%) ligeramente encima del rango normal (Fig. 10). En cuanto a la prealbúmina 4 pacientes (7,4%) se encuentran debajo del rango normal (Fig. 11).

Tabla 4. Características de los parámetros bioquímicos nutricionales

	Media	DT	Mínimo	Máximo
Albúmina (g/dL)	4,79	0,55	3,60	6,82
Transferrina (mg/dL)	216,86	44,39	152,00	388,00
Prealbúmina (mg/dL)	20,77	4,14	11,20	29,70
Proteína transportadora retinol(mg/dL)	3,17	0,74	1,74	4,79

Valores de referencia: Albúmina (3.2-4.5 g/dl), Transferrina (200-360 mg/dl), Prealbúmina (15-38 mg/dl), Proteína ligadora del retinol (3-6 mg/dl).

Fig 10. Distribución según rangos de normalidad de transferrina

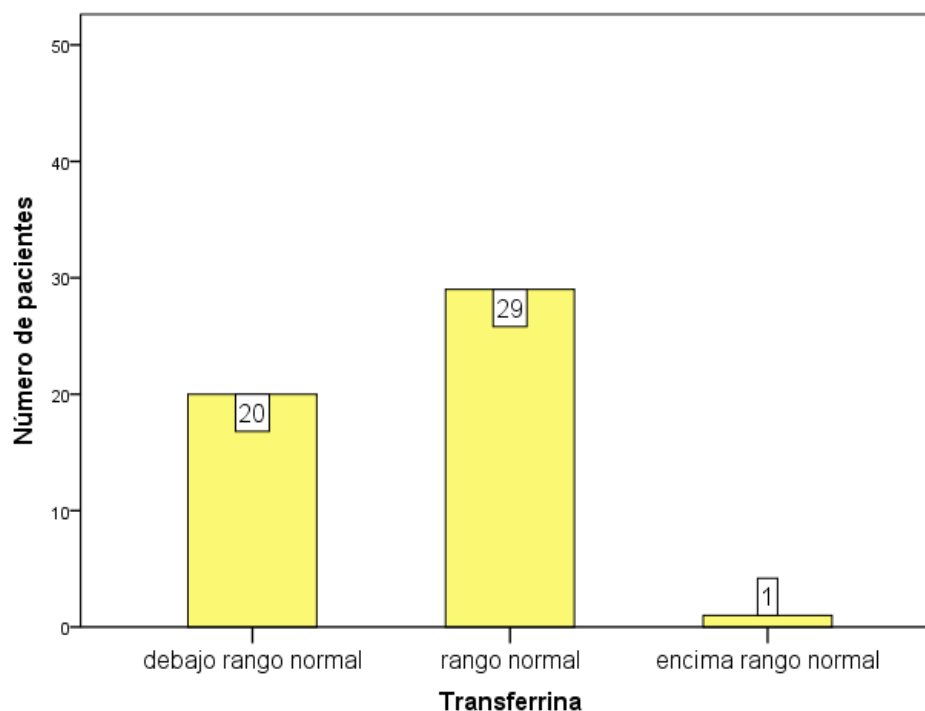
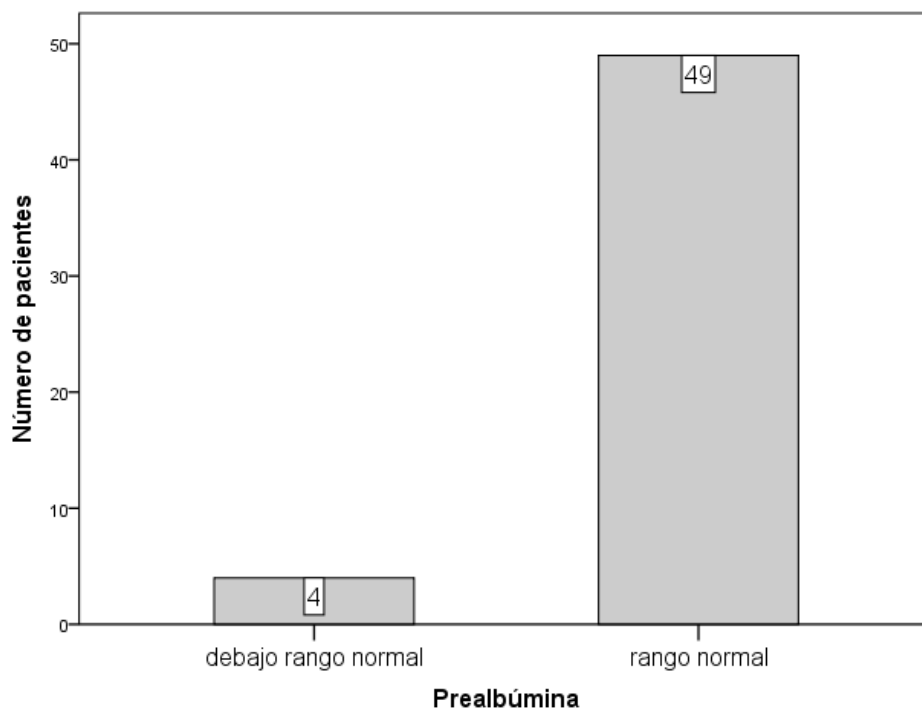


Fig 11. Distribución según normalidad o disminución de prealbúmina



4.1.5.2 Determinaciones hormonales

Los resultados de los datos bioquímicos hormonales se muestran a continuación (Tabla 5):

Tabla 5 . Características de los parámetros hormonales

	Media	DT	Mínimo	Máximo
GH (ng/ml)	2,43	2,85	0,20	16,20
IGF1 (ng/ml)	200,75	108,48	50,69	631,00
TSH (μU/ml)	2,07	0,90	0,75	5,08
Cortisol(μg/dL)	16,95	4,36	8,40	27,63
Insulina (μU/ml)	7,92	12,38	1,00	87,11
Leptina (ng/mL)	3,12	3,34	0,15	15,90

Valores de referencia: GH (0.06-5 ng/ml), IGF-1 (226-903 ng/ml), TSH (0.34-5.6 (μU/ml), Cortisol (VR:5-25 (μg/dL), Insulina (3-25 (μU/ml).

La determinación de la GH, demuestra elevación de la misma en 5 pacientes (9,3%) y disminución en 4 pacientes (7,4%) (Fig. 12). En cuanto a la IGF-1, 37 pacientes (68,5%) presentan valores por debajo del rango normal (Fig. 13).

Fig 12. Distribución según rangos de normalidad de GH

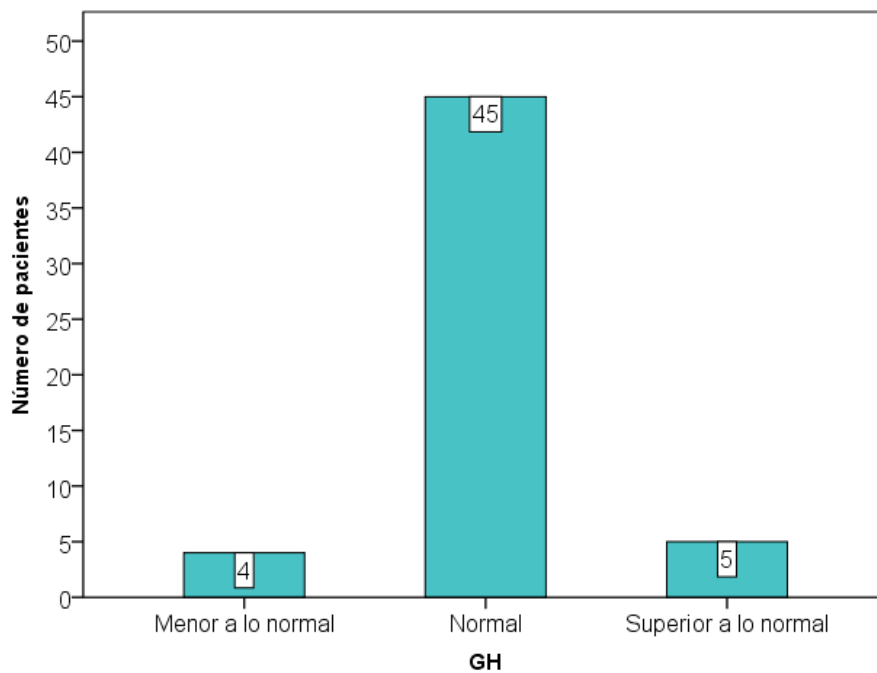
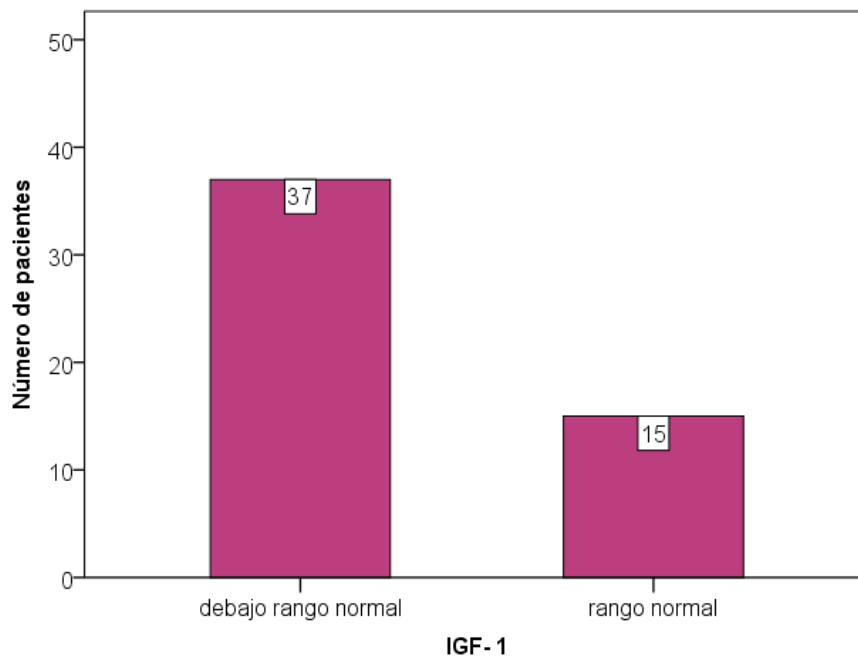


Fig 13. Distribución según rangos de normalidad de IGF-1



Todas las pacientes presentan valores de TSH dentro de la normalidad.

Los resultados de la determinación de cortisol demuestran una elevación del mismo en 3 pacientes (5,6%) (Fig. 14). Los niveles de insulina se encontraban por debajo del rango normal en 15 pacientes (27,8%) y por encima del rango normal en 2 pacientes (3,7%) (Fig. 15).

Fig 14. Distribución según normalidad o disminución de cortisol

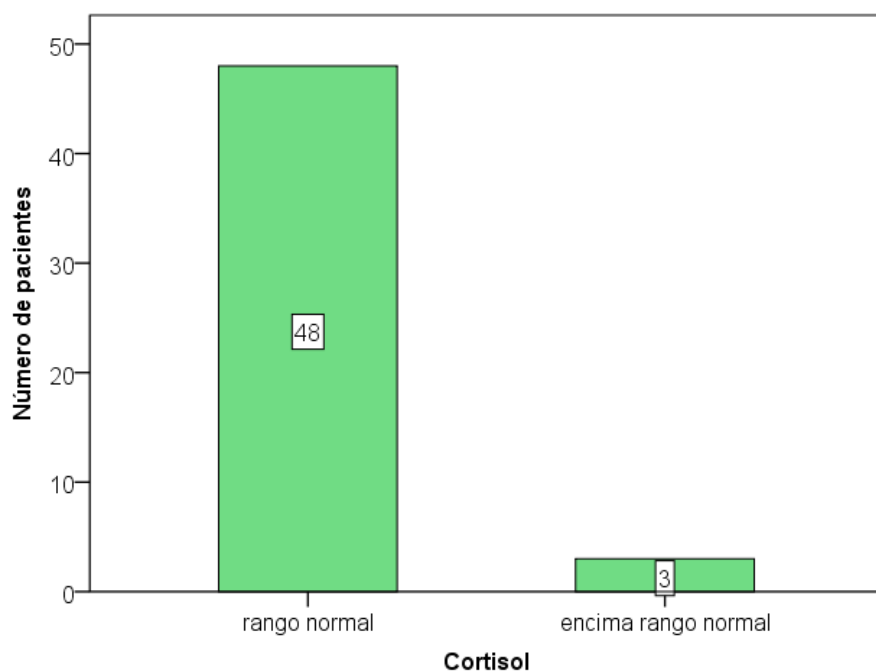
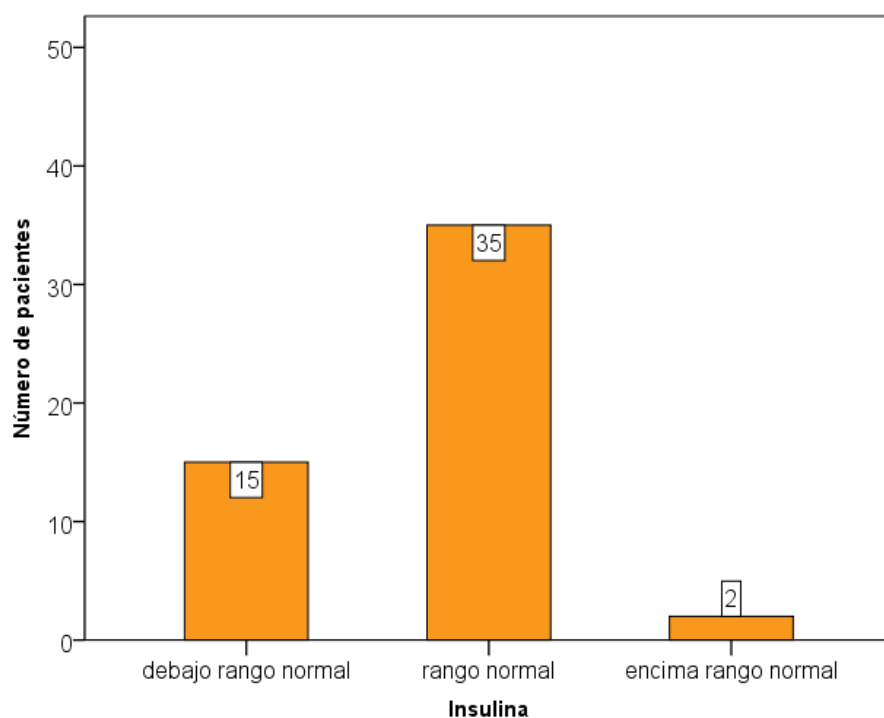


Fig 15. Distribución según rangos de normalidad de insulina



4.1.5.3 Determinaciones hormonales sexuales

En la valoración de los parámetros bioquímicos de las determinaciones hormonales sexuales debido a la diferencia en los valores en los distintos géneros aunque en la tabla se demuestran los valores agrupados a continuación se realizará un análisis descriptivo de cada variable en función del sexo (Tabla 6).

Tabla 6 . Características de los parámetros hormonales sexuales

	Media	DT	Mínimo	Máximo
LH (mU/ml)	1,10	1,52	0,10	6,41
FSH (mU/ml)	4,03	2,59	0,12	9,11
Prolactina (ng/ml)	12,78	7,72	2,91	35,30
Progesterona (ng/ml)	0,32	0,21	0,10	1,10
DHEAS (ng/ml)	1519,36	876,84	399,00	5020,00
17-betaestradiol (pg/ml)	27,82	11,33	19,00	65,50
Androstenodiona (ng/ml)	2,42	1,08	0,58	6,28

Prolactina (1.9-25 ng/dl), Androstenodiona (0.4-4.1 ng/ml), DHEAS (Hombres: 800-5600, Mujeres: 350-4300 y postmenopáusicas: 100-1900ng/ml)

En lo que se refiere a la Hormona luteinizante (LH):

- De los 7 varones, solo a uno se le realizó la determinación que fue normal.
- De las mujeres, las 35 a las que se les ha realizado la determinación presentan valores que corresponden a estadio prepuberal.

En cuanto a la Hormona foliculoestimulante (FSH):

- De los 7 varones, solo a uno se le realizó la determinación que fue normal.
- De las mujeres, las 35 a las que se les ha realizado la determinación, 11 presentan valores que corresponden a estadio prepuberal, 7 se encuentran por debajo de estos valores, y las 20 restantes presentan valores superiores al estadio prepuberal.

En lo que se refiere a la Prolactina, de las mujeres, las 42 a las que se les ha realizado la determinación, 5 pacientes (11,9%) presentan valores por encima de lo normal, y 37 pacientes presentan valores que corresponden a la normalidad.

En lo que se refiere a la Androstenodiona, se realizó la determinación en 45 pacientes, de los cuales 41 (91,1%) se encontraban en rango de normalidad y 4 pacientes (7,4%) presentan valores por encima de lo normal.

La determinación del 17-betaestradiol se realizó en 37 pacientes, encontrándose disminuido, con valores inferiores a 20pg/ml, en 17 pacientes (31,5%).

La determinación de progesterona se realizó en 32 pacientes, encontrándose disminuido, con valores inferiores a 0,3 ng/ml, en 18 pacientes (33,3%).

4.1.5.4 Metabolismo fosfo-cálcico

En la valoración de los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfo-cálcicos la mayoría se encuentran dentro de valores normales, solo están alterados los valores de la PTH por debajo de la normalidad en 3 pacientes (5,6%) (Tabla 7).

Tabla 7 . Características de los parámetros

	Media	DT	Mínimo	Máximo
Calcitonina (pg/mL)	1,98	2,69	1,00	17,90
PTH (pg/mL)	29,10	14,50	,90	68,80
Calcio (mg/dL)	9,70	0,34	8,97	10,65
Fosforo (mg/dL)	4,12	0,55	2,56	5,58

Valores de referencia: Calcitonina (0-5 pg/ml), PTH (10-80pg/ml), Calcio (8.4-10.2 mg/dl), Fósforo (2.9-5.1 mg/dl).

4.1.6 Características de la densidad mineral ósea

Como muestran los resultados en la tabla (Tabla 8) los pacientes presentaban una media de DMO en la columna lumbar (L1-L4) de 1,02 g/cm² y una media de la Z-score de la DMO de -0,61.

Según la clasificación de la OMS presentaron una disminución de la Z-score < -1, que corresponde osteopenia y osteoporosis, 18 (33,33%) mujeres, y 3 (5,56%) varones. Si desglosamos el número de pacientes Z-score < -2,5, osteoporosis, corresponde a 2 mujeres (3,7%) y 1 hombre (1,85%) (Fig. 16 y 17).

Tabla 8. Características de la densidad mineral ósea

	Sexo				Total			
	Mujer		Hombre					
	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Mínimo	Máximo
Columna lumbar L1-L4 (g/cm ²)	1,04	0,14	0,83	0,15	1,02	0,16	-4,80	1,50
DMO DT	-0.52	1,19	-1,23	2,02	-0.61	1,33	0,65	1,27

DMO: Densidad mineral ósea. DT: Desviación típica.

Fig 16. Distribución según Z-score de la DMO

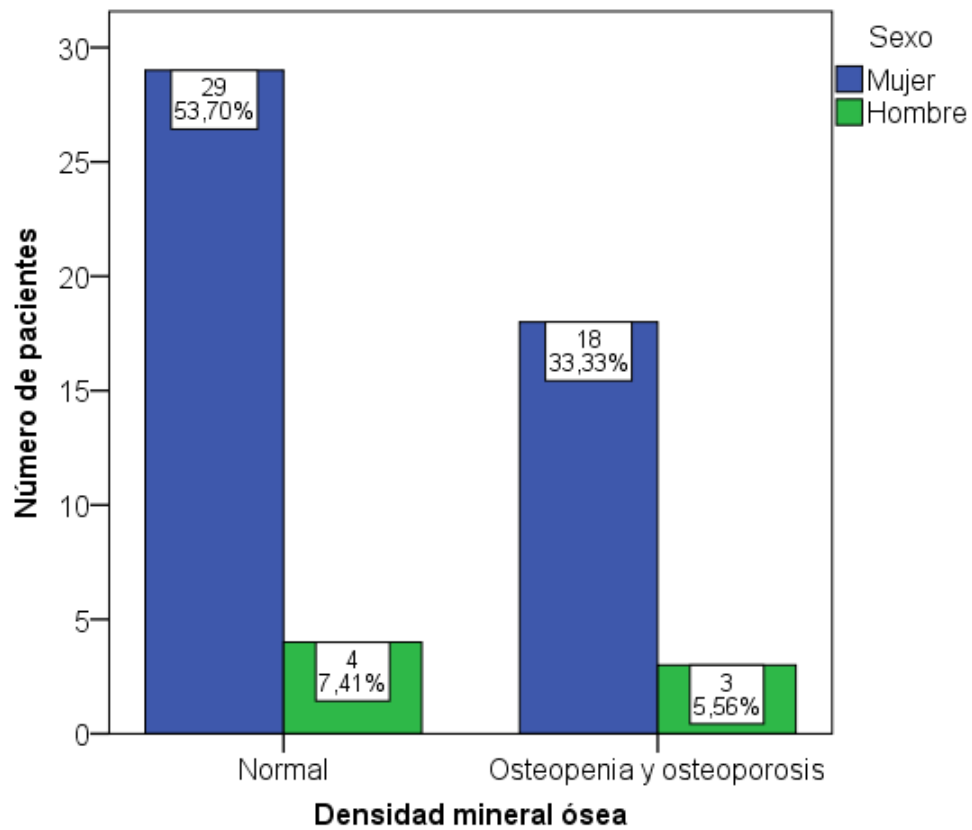
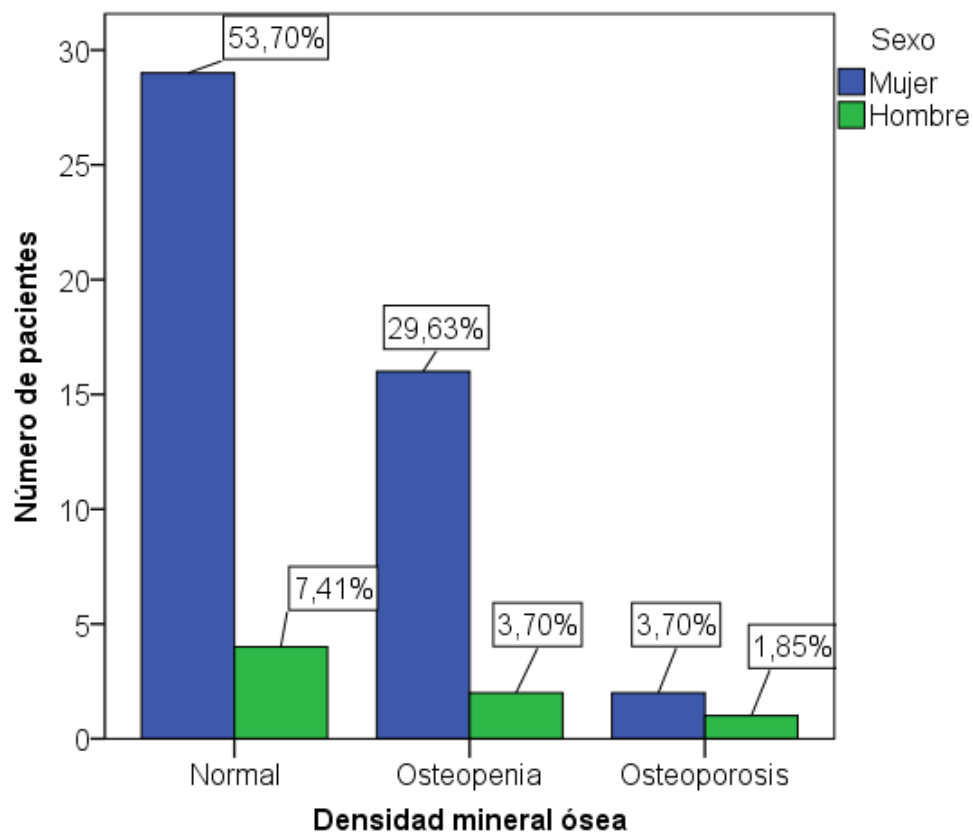


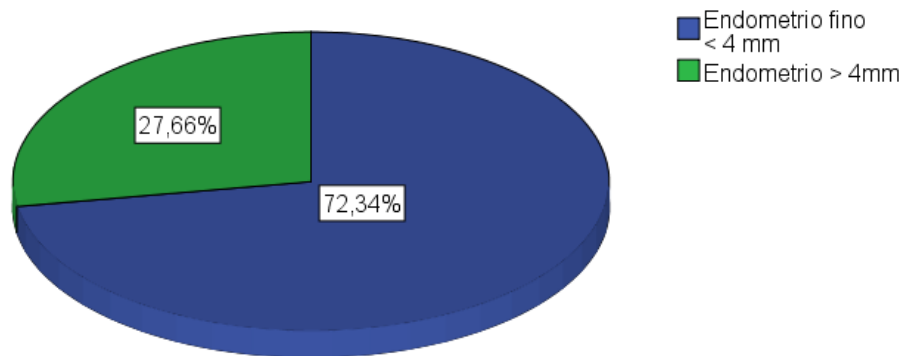
Fig 17. Distribución según Z-score de la DMO agrupación según osteopenia y osteoporosis



4.1.6.1 Grosor del endometrio de pacientes mediante ecografía abdominal.

De las 47 pacientes mujeres, 34 (72,34%) presentan un endometrio fino menor a 4mm y 13 (27,66%) presentan un endometrio mayor a 4 mm. (Fig. 18).

Fig 18. Distribución según grosor endometrial (mm) por ecografía abdominal (n=47)



4.2 Correlaciones entre las variables estudiadas

4.2.1 Correlación entre la leptina (ng/ml) y las variables antropométricas IMC (Kg/m² y DT)

Se realizó el análisis de correlación, para lo cual hemos aplicado el test de correlación de Pearson ya que son variables que siguen una distribución normal. Como resultado hemos obtenido una correlación directa significativa entre la leptina y el IMC (Tabla 9).

Tabla 9. Correlaciones entre la leptina y el IMC

	Leptina (ng/mL)	
	Correlación de Pearson	p
IMC (Kg/m2)	0,51	0,01**
IMC (DT Carrascosa)	0,49	0,01**
IMC (DT OMS)	0,56	0,01**

IMC: Índice de masa corporal. DT: desviación típica.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

4.2.2 Correlación entre IGF-1 (ng/ml) y las variables antropométricas IMC (Kg/m² y DT)

Se realizó el análisis de correlación, para lo cual hemos aplicado el test de correlación de Pearson ya que son variables que siguen una distribución normal. Como resultado no hemos obtenido una correlación directa significativa entre IGF-1 y el IMC (Tabla 10)

Tabla 10. Correlaciones entre IGF-1 y el IMC

	IGF-1 (ng/ml)	
	Correlación de Pearson	p
IMC (Kg/m ²)	0,03	0,85
IMC (DT Carrascosa)	0,08	0,58
IMC (DT OMS)	0,02	0,88

IMC: Índice de masa corporal. DT: desviación típica.
IGF-1: Insulin-like growth factors

4.2.3 Correlación entre la densidad mineral ósea (Z-score) y las variables clínicas, antropométricas

En este apartado lo que se pretende es buscar posibles relaciones entre los resultados obtenidos en el estudio de la densidad mineral ósea (Z-score lumbar) y las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas.

Se realizó el análisis de correlación, para lo cual hemos aplicado el test de correlación de Pearson ya que son variables que siguen una distribución normal.

En primer lugar hemos querido buscar si efectivamente existe alguna correlación entre la variable densidad mineral ósea (Z-score lumbar) y las variables clínicas (edad, duración de la enfermedad, edad de menarquia, y duración de la amenorrea), antropométricas (peso, talla, IMC, pliegues tricipital, bicipital, suprailíaco y pliegue subescapular y perímetro braquial expresados en DT) (Tabla 11). En segundo lugar, hemos querido analizar si existe una correlación entre la variable densidad mineral ósea (Z-score lumbar) y las variables analíticas (Tabla 12).

A continuación comentamos los principales resultados obtenidos:

- Existe una correlación directa significativa entre la densidad mineral ósea (Z-score lumbar) y las variables edad decimal, la duración de la enfermedad, peso, talla e IMC.
- Existe una correlación directa significativa entre la densidad mineral ósea (Z-score lumbar) y la variable analítica hormona sexual LH.

Tabla 11. Correlaciones entre la DMO y las características clínicas y antropométricas

	Z-score DMO	
	Correlación de Pearson	p
Edad decimal	-0,29	0,03*
Duración de la enfermedad (meses)	-0,36	0,01**
Duración de la amenorrea (meses) (n=39)	-0,30	0,06
Peso DT Carrascosa	0,48	0,01**
Talla DT Carrascosa	0,41	0,01**
Talla DT OMS	0,41	0,01**
Índice de masa corporal DT Carrascosa	0,42	0,01**
Índice de masa corporal DT OMS	0,37	0,01**
Pliegue tricipital DT ENKID	0,15	0,27
Pliegue subescapular DT ENKID	0,21	0,12
Pliegue bicipital DT ENKID	0,22	0,11
Pliegue suprailíaco DT ENKID	0,10	0,49
Perímetro braquial DT ENKID	0,26	0,06

DMO: Densidad mineral ósea.

* La correlación es significativa a nivel 0,05 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 12. Correlaciones entre la DMO y los parámetros analíticos, bioquímicos y hormonales

	Z-score DMO lumbar (DT)	
	Correlación de Pearson	p
<i>Bioquímica Hormonal</i>		
GH (ng/ml)	0,08	0,56
IGF-1 (ng/ml)	-0,08	0,57
TSH (μU/ml)	0,02	0,91
Cortisol	0,15	0,28
Insulina (μU/ml)	0,12	0,40
Leptina (ng/mL)	0,16	0,35
<i>Bioquímica Hormonas sexuales</i>		
LH (mU/ml)	-0,41	0,01*
FSH (mU/ml)	-0,11	0,50
Prolactina (ng/ml)	-0,11	0,48
Androstenediona (ng/ml)	0,07	0,63
DHEAS (ng/ml)	0,03	0,82
17-Beta Estradiol (pg/ml)	0,16	0,34
Progesterona (ng/ml)	0,22	0,22
<i>Metabolismo fosfo-cálcico</i>		
Calcitonina (pg/mL)	-0,17	0,24
PTH (pg/mL)	0,27	0,06
Calcio (mg/dL)	0,07	0,62
Fósforo (mg/dL)	-0,03	0,83
<i>Perfil nutricional</i>		
Albumina (g/dL)	0,26	0,06
Transferrina (mg/dL)	-0,17	0,25
Prealbumina (mg/dL)	-0,21	0,13
Proteína ligadora del retinol (mg/dL)	-0,04	0,75

* La correlación es significativa a nivel 0,05 (bilateral)

Abreviaturas: DMO: Densidad mineral ósea. GH: Hormona de crecimiento. IGF-1: Insulin-like growth factors TSH: Tirotropina. LH: hormona luteinizante. FSH: hormona foliculoestimulante; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato. PTH: Parathormona.

4.3 Estudio comparativo de los pacientes con DMO normal y disminuida

Con intención de buscar si existen diferencias clínicas, antropométricas y bioquímicas entre los pacientes con densidad mineral ósea normal respecto a los pacientes con densidad mineral ósea disminuida (osteopenia y osteoporosis) se ha realizado un estudio comparativo con cada una de las variables.

Para realizar el estudio comparativo planteamos dos hipótesis:

1. Hipótesis nula: Las medias de cada una de las variables de los dos grupos (DMO Z-score > -1 y < -1) son iguales.
2. Hipótesis alternativa: Las medias de cada una de las variables de los dos grupos son distintas.

Previo a realizar los test estadísticos, como se ha referido previamente, hemos comprobado la normalidad, (las muestras con las que trabajamos proceden de poblaciones normalmente distribuidas), y la homogeneidad de varianzas (todas esas poblaciones normales poseen la misma varianza). Como se cumplen estas dos condiciones, hemos empleado como test estadístico la T de Student para muestras independientes. (Tabla 13)

4.3.1 Características clínicas

En cuanto a las características clínicas edad decimal (años), duración de la enfermedad (meses) y duración de la amenorrea (meses), al realizar el test estadístico la T de Student para muestras independientes se ha obtenido una diferencia de medias, una desviación típica y una significación (p) detallada en la siguiente tabla (Tabla 13).

Tabla 13. Características clínicas de los pacientes con DMO normal vs. DMO disminuida

	DMO Z-score > -1 (n=33)		DMO Z-score < -1 (n=21)		p
	Media	DT	Media	DT	
Edad decimal (años)	14,60	1,80	15,67	1,83	0,04*
Duración de la enfermedad (meses)	11,06	9,52	20,95	16,84	0,02*
Duración de la amenorrea (meses) ^o	5,62	3,53	8,71	7,85	0,18

DMO: Densidad mineral ósea; DT: Desviación típica

^o La duración de la amenorrea fue valorada en 25 mujeres con DMO Z-score > -1 y 14 mujeres con Z-score < -1 .

* t-Student si $p < 0,05$

4.3.1.1 Edad decimal

En la variable edad decimal, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de -1,08 con un error típico de 0,51 y una $p= 0,04$. (Fig. 14). La edad decimal en pacientes con densidad mineral ósea normal es 1,08 años menor que los pacientes con osteoporosis y osteopenia variando entre un valor de 0,6 a 2,1 años menor (IC 95% -2,10 a -0,6). (Fig.15). Con este resultado podemos rechazar H_0 , con lo que concluimos que *existen diferencias significativas* en cuanto a la edad decimal en ambos grupos.

Fig 14. Edad decimal en pacientes con DMO normal y disminuida.

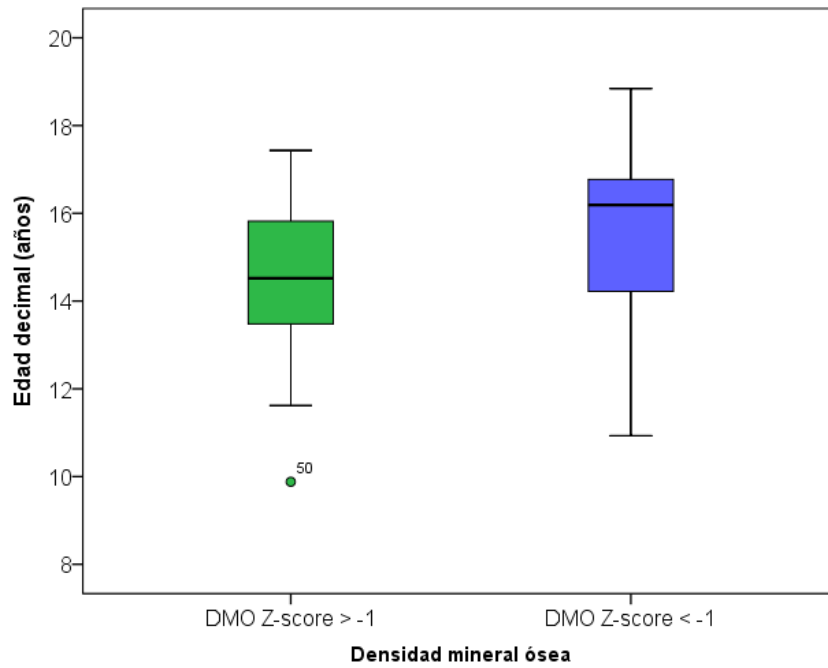
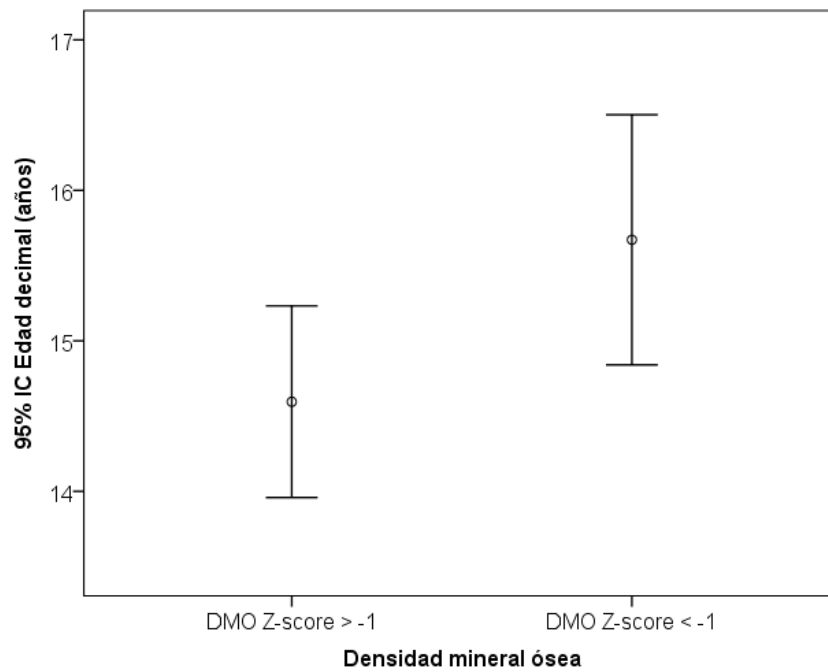


Fig 15. Intervalos de confianza. Edad decimal en pacientes con DMO normal y disminuida.



4.3.1.2 Duración de la enfermedad

En cuanto a la variable duración de la enfermedad, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de -9,89 con un error típico de 3,59 y una $p=0,021$ (Fig.16)

La duración de la enfermedad en pacientes con densidad mineral ósea normal es 9,89 meses menor que los pacientes con osteoporosis y osteopenia variando entre un valor de 2,70 a 17,09 meses menos (IC 95% -17,09 a -2,70) (Fig.17). Con este resultado podemos rechazar H_0 , con lo que concluimos que *existen diferencias significativas* en cuanto a la edad decimal en ambos grupos.

Fig 16. Duración de la enfermedad (meses) en pacientes con DMO normal y disminuida.

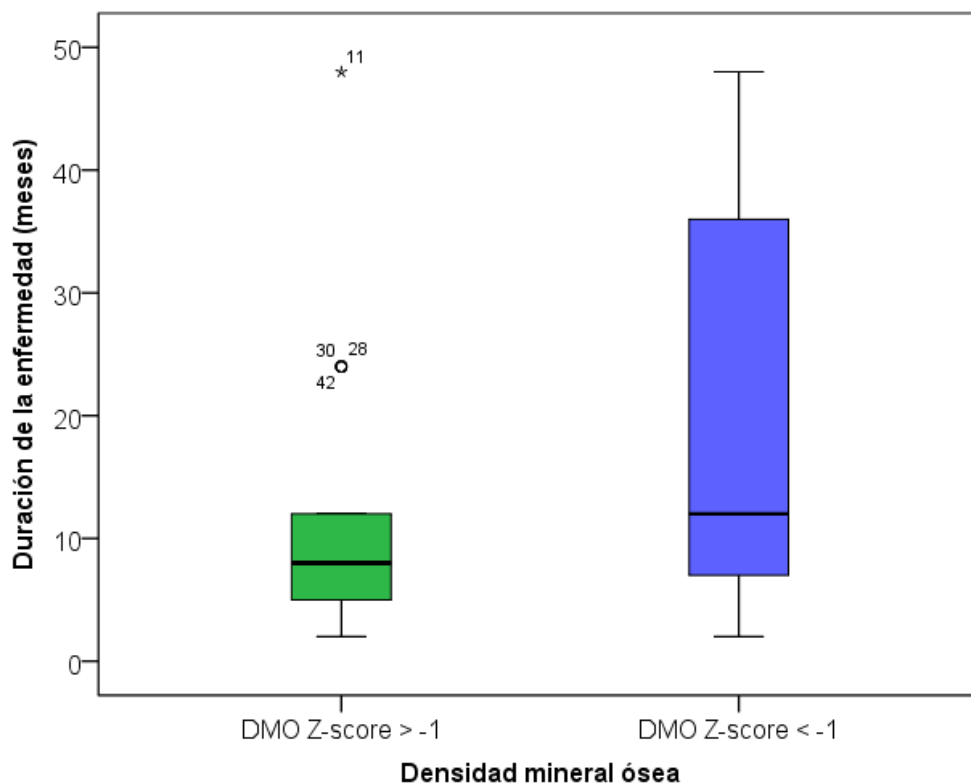
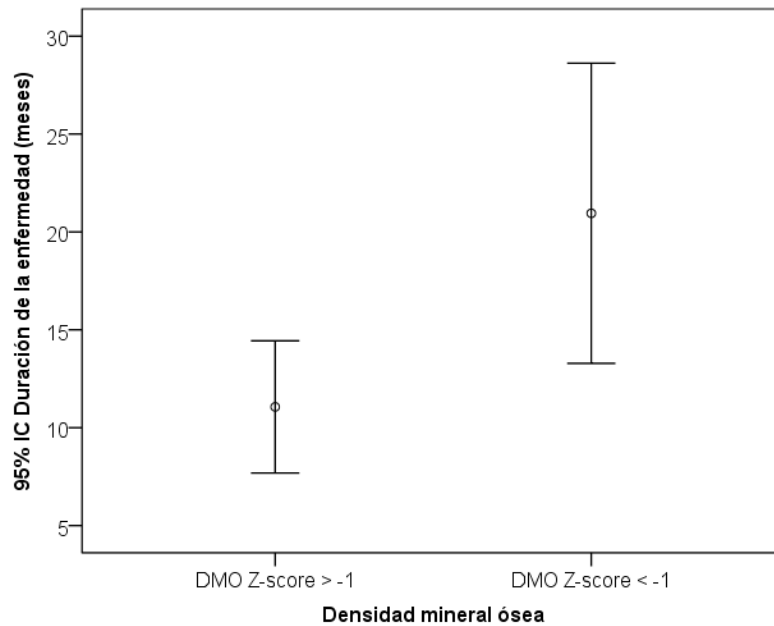


Fig 17. Intervalos de confianza. Duración de la enfermedad en pacientes con DMO normal y



4.3.1.3 Duración de la amenorrea

En la variable duración de la amenorrea, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de -3,09 con un error típico de 2,21, una $p = 0,09$ (Intervalo de confianza al 95% - 6,781 a 0,593). (Fig.18 y 19). Con estos resultados $p = 0,09$ y el I.C. al 95% que incluye el 0 (incluye la H_0). No podemos rechazar la H_0 , con lo que concluimos que *no existen diferencias significativas* en cuanto a la duración de la amenorrea en ambos grupos.

Fig 18. Duración de la amenorrea (meses) en pacientes con DMO normal y disminuida.

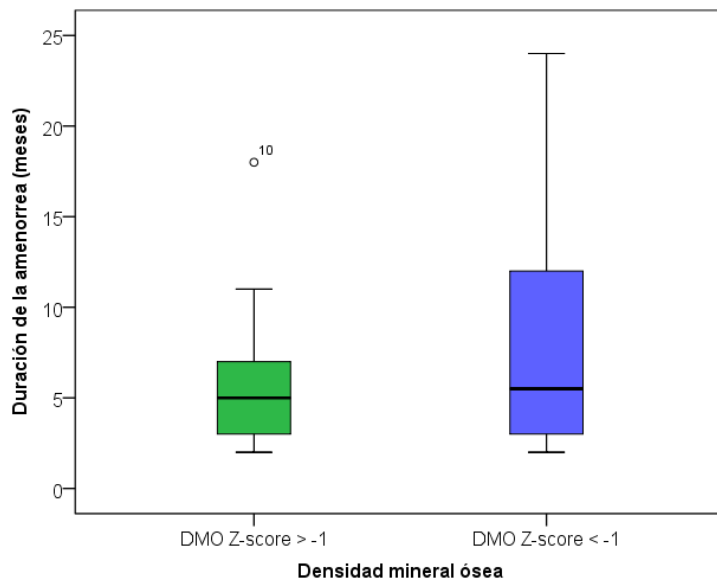
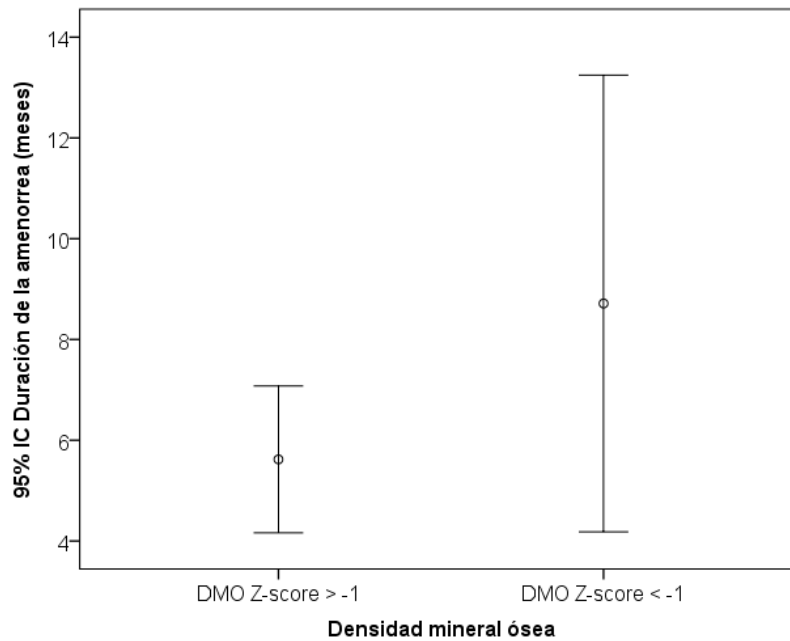


Fig 19. Intervalos de confianza. Duración de la amenorrea en pacientes con DMO normal v disminuida.



4.3.2 Características antropométricas

Se han recogido distintas variables antropométricas en cada uno de los pacientes que participan en el estudio. Dado que la muestra está formada por pacientes de distintas edades, se han expresado los valores obtenidos en forma de desviaciones típicas (z-score) para poder establecer comparaciones.

En cuanto a las características antropométricas peso, talla, índice de masa corporal, pliegues subcutáneos y perímetro braquial, al realizar el test estadístico T de Student para muestras independientes se ha obtenido una diferencia de medias, una desviación típica y una significación (p) detallada en la siguiente tabla (Tabla 14).

Tabla 14. Variables antropométricas de los pacientes con DMO normal y disminuida

	DMO Z-score > -1 (n=33)		DMO Z-score < -1 (n=21)		p
	Media	DT	Media	DT	
Peso (DT Carrascosa)	-1,26	0,51	-1,72	0,77	0,02*
Talla (DT Carrascosa)	-0,11	0,93	-0,66	1,20	0,06
Talla (DT OMS)	0,02	0,88	-0,53	1,15	0,05
IMC (DT Carrascosa)	-1,36	0,58	-1,77	0,63	0,02*
IMC (DT OMS)	-1,55	0,77	-2,00	0,83	0,05
Pliegue tricipital (DT ENKID)	-1,69	1,18	-1,98	1,14	0,37
Pliegue subescapular (DT ENKID)	-1,90	0,87	-2,20	0,81	0,21
Pliegue bicipital (DT ENKID)	-1,57	0,78	-1,77	0,93	0,41
Pliegue suprailíaco (DT ENKID)	-1,04	1,28	-1,15	1,41	0,78
Perímetro braquial (DT ENKID)	-1,80	1,03	-2,26	1,34	0,16

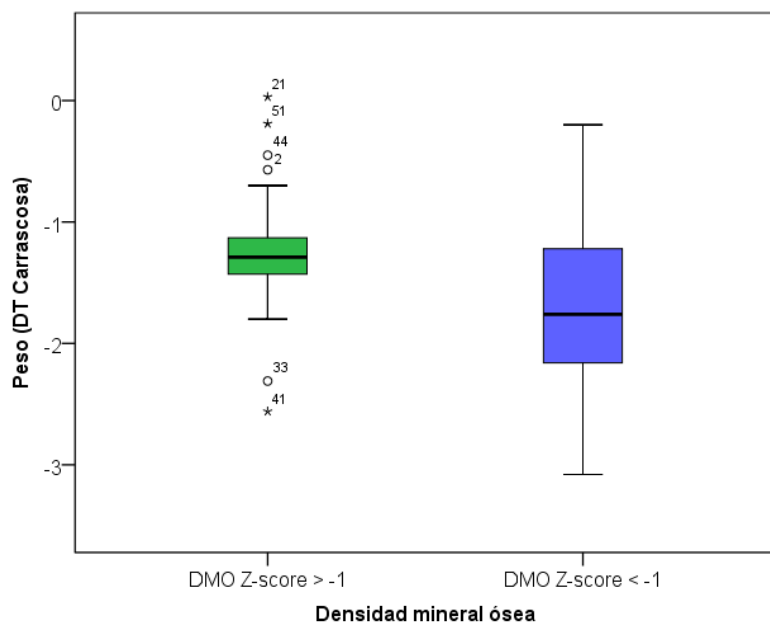
DMO: Densidad mineral ósea; IMC: Índice de masa corporal; DT: Desviación típica

* t-Student si $p < 0,05$

4.3.2.1 Peso (DT Carrascosa)

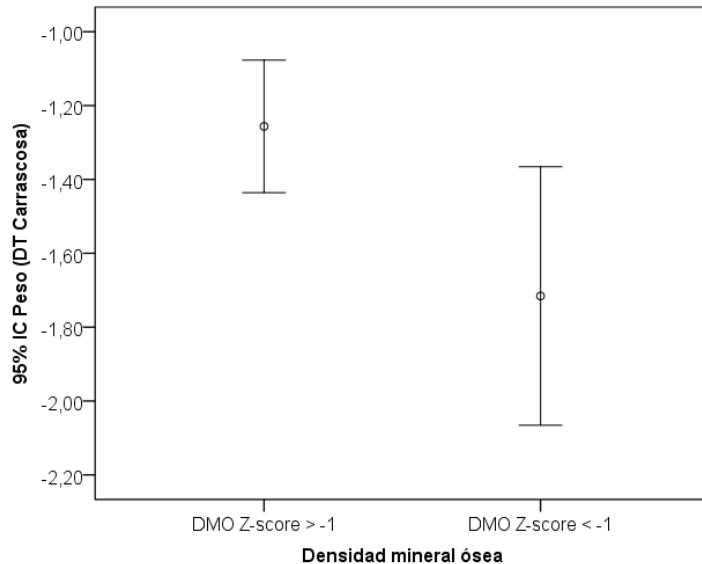
En cuanto a la variable peso, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de 0,55 con un error típico de 0,29 y una $p=0,02$ (Fig.20). El peso en pacientes con DMO normal es 0,46 DT mayor que los pacientes con osteoporosis y osteopenia variando entre un valor de 0,07 a 0,85 DT mayor (IC 95% 0,07 a 0,85) (Fig.21).

Fig 20. Peso (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal y disminuida.



Con este resultado podemos rechazar H_0 , con lo que concluimos que *existen diferencias significativas* en cuanto al peso en ambos grupos.

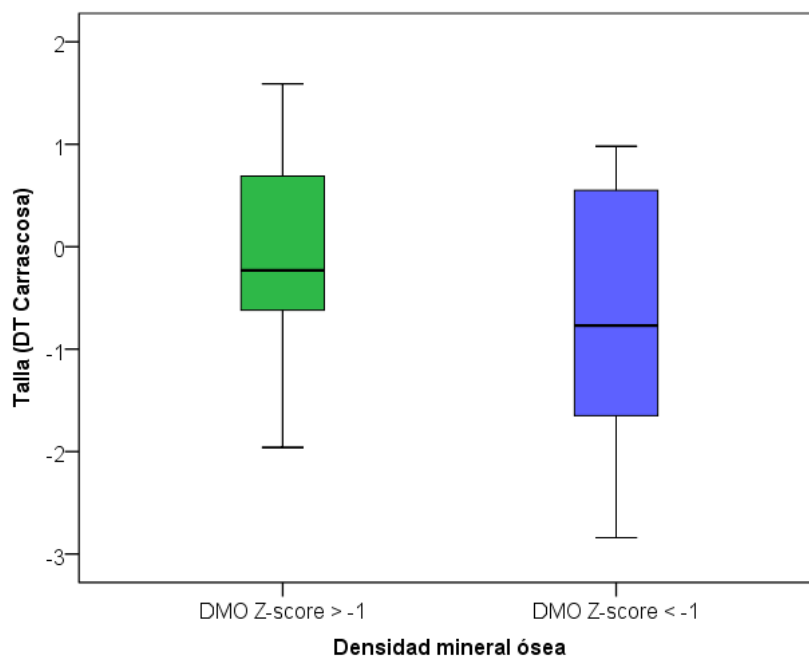
Fig 21. Intervalos de confianza. Peso (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal y disminuida.



4.3.2.2 Talla (DT Carrascosa)

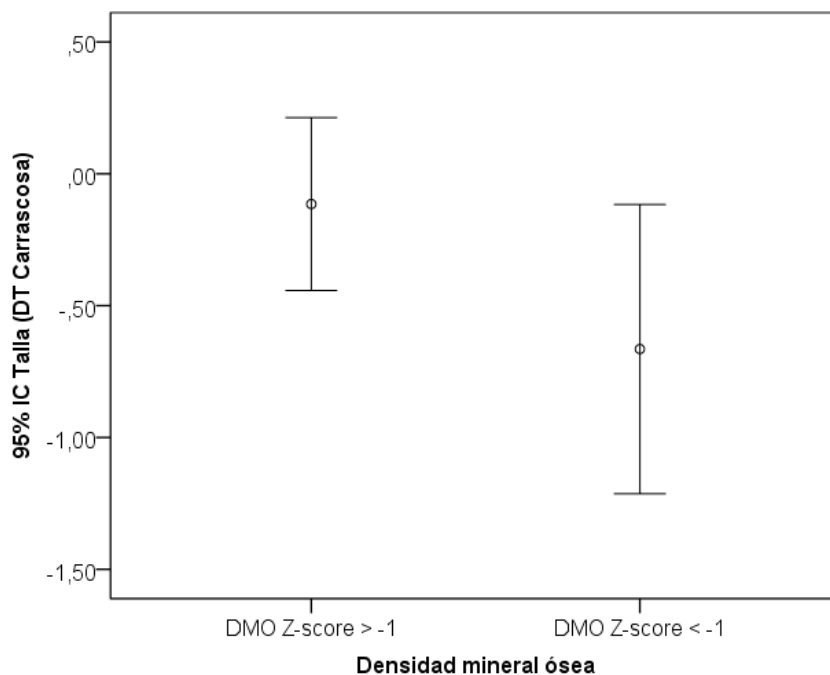
En cuanto a la variable Talla (DT Carrascosa), en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de 0,55 con un error típico de 0,29 una $p = 0,06$ (Intervalo de confianza al 95% - 0,03 a 1,13) (Fig. 22 y 23).

Fig 22. Talla (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal y disminuida.



Con estos resultados $p=0,06$ y el I.C. al 95% que incluye el 0 (incluye la H_0). No podemos rechazar la H_0 , con lo que concluimos que *no existen diferencias significativas* en cuanto a la Talla (DT Carrascosa) en ambos grupos.

Fig 23. Intervalos de confianza. Talla (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal v disminuida.



4.3.2.3 Índice de masa corporal (DT Carrascosa)

En cuanto a la variable IMC (DT Carrascosa), en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de 0,41 con un error típico de 0,17 y una $p=0,02$ (Fig.24).

El IMC (DT Carrascosa) en pacientes con densidad mineral ósea normal es 0,41 DT mayor que los pacientes con osteoporosis y osteopenia variando entre un valor de 0,07 a 0,74 DT mayor (IC 95% 0,07 a 0,74) (Fig.25).

Con este resultado podemos rechazar H_0 , con lo que concluimos que existen diferencias significativas en cuanto al IMC (DT Carrascosa) en ambos grupos.

Fig 24. IMC (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal y disminuida.

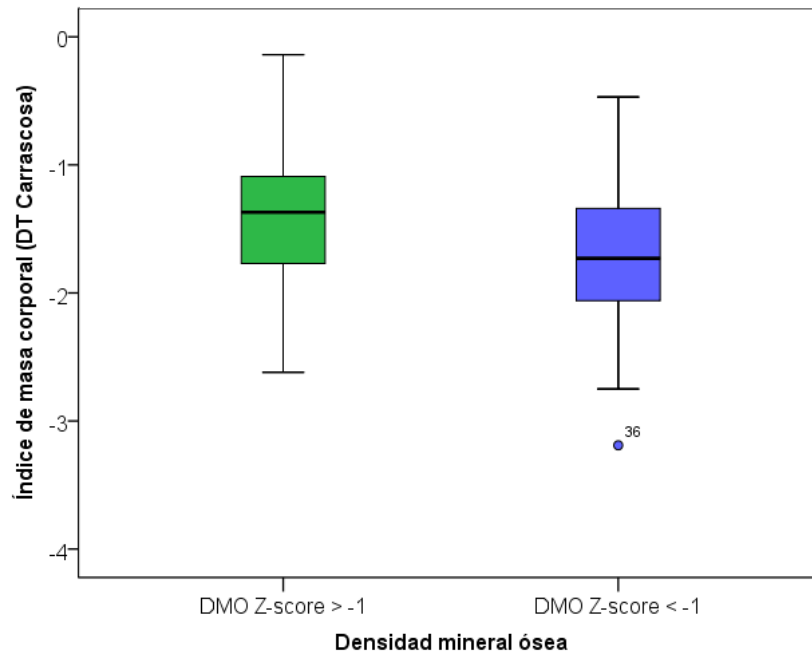
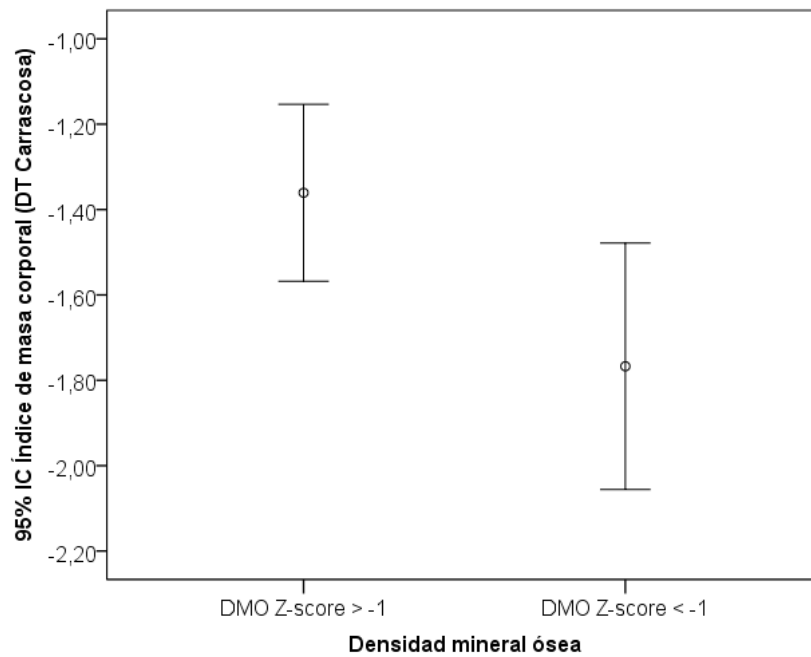


Fig 25. Intervalos de confianza. IMC (DT Carrascosa) en pacientes con DMO normal y disminuida.



4.3.2.4 IMC (DT OMS)

En cuanto a la variable IMC (DT OMS), en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se ha obtenido una diferencia de medias de 0,45 con un error típico de 0,22 una $p=0,05$ (Intervalo de confianza al 95% -0,00 a 0,89). Con estos resultados $p=0,05$ y el I.C. al 95% que incluye el 0 (incluye la H_0). No podemos rechazar la H_0 , con lo que concluimos que *no existen diferencias significativas* en cuanto al IMC (DT OMS) en ambos grupos.

4.3.2.5 Pliegues subcutáneos y perímetro braquial (DT EnKid)

En cuanto a las variables de los pliegues subcutáneos, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se han obtenido los siguientes resultados de las diferencia de medias, error típico de la diferenciación, significación (p) e intervalo de confianza al 95% (Tabla 15).

Tabla 15. Pliegues subcutáneos de los pacientes con DMO normal y disminuida

	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	p	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
Pliegue tricipital (DT EnKid)	0,29	0,32	0,37	-0,36	0,94
Pliegue subescapular (DT EnKid)	0,30	0,24	0,21	-0,17	0,77
Pliegue bicipital (DT EnKid)	0,20	0,24	0,41	-0,28	0,67
Pliegue suprailíaco (DT EnKid)	0,10	0,37	0,78	-0,64	0,85
Perímetro braquial (DT EnKid)	0,46	0,32	0,16	-0,19	1,11

DT: Desviación típica

Con estos resultados $p>0,05$ y el I.C. al 95% que incluye el 0 (incluye la H_0). No podemos rechazar la H_0 , con lo que concluimos que *no existen diferencias significativas* en cuanto al a los pliegues subcutáneos y perímetro braquial en ambos grupos.

4.3.3 Características bioquímicas

Se han recogido distintas variables bioquímicas hormonales, de hormonas sexuales, metabolismo fosfo-cálcico y perfil nutricional en cada uno de los pacientes que participan en el estudio.

En cuanto a las características de las variables bioquímicas, al realizar el test estadístico T de Student para muestras independientes se ha obtenido una diferencia de medias, una desviación típica y una significación (p) detallada en la siguiente tabla (Tabla 16).

Tabla 16. Variables bioquímicas de los pacientes con DMO normal y disminuida

	DMO Z-score > -1 (n=33)		DMO Z-score < -1 (n=21)		p
	Media	DT	Media	DT	
<i>Bioquímica Hormonal</i>					
GH (ng/ml)	2,71	3,26	1,99	2,01	0,39
IGF-1 (ng/ml)	207,60	83,41	189,77	141,52	0,57
TSH (μU/ml)	2,09	0,86	2,04	0,99	0,83
Cortisol	17,28	4,90	16,44	3,42	0,51
Insulina (μU/ml)	9,43	14,77	5,51	6,72	0,27
Leptina (ng/mL)	3,83	3,81	2,01	2,12	0,11
<i>Bioquímica Hormonas sexuales</i>					
LH (mU/ml)	0,77	0,95	1,69	2,12	0,07
FSH (mU/ml)	4,03	2,71	4,04	2,47	0,99
Prolactina (ng/ml)	12,83	8,18	12,71	7,23	0,96
Androstenediona (ng/ml)	2,44	1,19	2,37	0,90	0,83
DHEAS (ng/ml)	1473,00	653,62	1609,19	1220,78	0,62
17-Beta Estradiol (pg/ml)	28,27	11,84	26,99	10,74	0,75
Progesterona (ng/ml)	0,34	0,23	0,28	0,19	0,49
<i>Metabolismo fosfo-cálcico</i>					
Calcitonina (pg/mL)	1,66	1,47	2,49	3,91	0,30
PTH (pg/mL)	30,14	15,21	27,30	13,40	0,51
Calcio (mg/dL)	9,72	0,31	9,67	0,38	0,62
Fósforo (mg/dL)	4,16	0,56	4,05	0,54	0,49
<i>Perfil nutricional</i>					
Albúmina (g/dL)	4,88	0,63	4,65	0,37	0,14
Transferrina (mg/dL)	219,71	48,46	212,21	37,59	0,57
Prealbúmina (mg/dL)	20,72	3,12	20,86	5,53	0,91
Proteína ligadora del retinol (mg/dL)	3,22	0,69	3,09	0,83	0,54

DMO: Densidad mineral ósea; DT: Desviación típica; GH: Hormona de crecimiento; IGF-1: Insulin-like growth factors; TSH: Tirotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; PTH: Parathormona.

* t-Student si $p < 0,05$

En cuanto a las variables bioquímicas, en el test estadístico T de Student para muestras independientes, se han obtenido los siguientes resultados de las diferencia de medias, error típico de la diferenciación, significación (p) e intervalo de confianza al 95% (Tabla 17).

Con estos resultados $p > 0,05$ y el I.C. al 95% que incluye el 0 (incluye la H_0). No podemos rechazar la H_0 , con lo que concluimos que *no existen diferencias significativas* en cuanto a las variables bioquímicas en ambos grupos.

Tabla 17. Prueba de muestras independientes

	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	p	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
<i>Bioquímica Hormonal</i>					
GH (ng/ml)	0,72	0,83	0,39	-0,95	2,40
IGF-1 (ng/ml)	17,83	31,13	0,57	-44,69	80,35
TSH (μU/ml)	0,06	0,26	0,83	-0,47	0,59
Cortisol	0,84	1,26	0,51	-1,69	3,37
Insulina (μU/ml)	3,92	3,52	0,27	-3,15	10,99
Leptina (ng/mL)	1,83	1,12	0,11	-0,44	4,10
<i>Bioquímica Hormonas sexuales</i>					
LH (mU/ml)	-0,92	0,60	0,14	-2,19	0,35
FSH (mU/ml)	-0,01	0,88	0,99	-1,79	1,77
Prolactina (ng/ml)	0,12	2,46	0,96	-4,85	5,08
Androstenodiona (ng/ml)	0,07	0,33	0,83	-0,60	0,75
DHEAS (ng/ml)	-136,19	272,14	0,62	-684,31	411,93
17-Beta Estradiol (pg/ml)	1,28	3,95	0,75	-6,74	9,30
Progesterona (ng/ml)	0,06	0,08	0,49	-0,11	0,22
<i>Metabolismo fosfo-cálcico</i>					
Calcitonina (pg/mL)	-0,83	0,79	0,30	-2,41	0,75
PTH (pg/mL)	2,84	4,32	0,51	-5,85	11,54
Calcio (mg/dL)	0,05	0,10	0,62	-0,14	0,24
Fósforo (mg/dL)	0,11	0,16	0,49	-0,20	0,42
<i>Perfil nutricional</i>					
Albúmina (g/dL)	0,23	0,15	0,14	-0,08	0,53
Transferrina (mg/dL)	7,50	13,02	0,57	-18,69	33,68
Prealbúmina (mg/dL)	-0,13	1,35	0,92	-2,91	2,64
Proteína ligadora del retinol (mg/dL)	0,13	0,21	0,54	-0,30	0,56

DMO: Densidad mineral ósea; DT: Desviación típica; GH: Hormona de crecimiento; IGF-1: Insulin-like growth factors; TSH: Tirotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; PTH: Parathormona.

* t-Student si $p < 0,05$

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio la distribución por sexo en los pacientes con anorexia nerviosa es predominante en las mujeres en un 87% y un 13% en los varones. Coincide con los resultados obtenidos en otros estudios españoles donde refieren un 3 a 10% de los pacientes con AN son varones con una relación mujeres-hombres es de 9 a 1 (Fernández et al., 2010)⁶³.

La edad media de los pacientes es de 15,01 años. Resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado por Castro (Castro et al., 2000)⁶⁴.

La duración media de la enfermedad de los pacientes es de 14,91 meses.

El cuanto al estadio de Tanner de los pacientes, el 88,9% presentan un estadio 4; 5,6% estadio 3 y 5,6% estadio 2. Analizar el índice de maduración sexual para evaluar la densidad mineral ósea es fundamental ya que los marcadores de formación y resorción ósea se modifican de la pubertad inicial (estadio de Tanner 2-3) a la pubertad tardía (Tanner 4-5). Otros autores han utilizado la edad ósea para evaluar la maduración sexual ya que el estadio de Tanner en pacientes con hipoestrogenismo puede ser inapropiado. (Soyka et al., 1999)⁶⁵.

El 12,7% no había tenido la menarquia. La amenorrea primaria secundaria a la AN en algunos casos se asoció a un retraso en la pubertad. El 83,9% presentaba amenorrea secundaria, con detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios.

En cuanto a la duración de la amenorrea secundaria la media de duración fue de 6,73 meses con una desviación típica de 5,59 meses.

Los parámetros bioquímicos que valoran albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína transportadora del retinol en nuestro estudio se presentaban en su mayoría dentro de la normalidad, coincidiendo con lo publicado por Ferrández refiriendo que al tratarse de una malnutrición de predominio energético, el déficit proteico aparece sólo en casos muy avanzados y de manera excepcional. (Ferrández et al., 2002)¹⁷

La determinación de la GH, demuestra elevación de la misma en el 9,3% de los pacientes. En cuanto a la IGF-1 el 68,5% presentan valores por debajo del rango normal.

La secreción de la GH está claramente influenciada por la ingesta de nutrientes. En los estados de malnutrición se observa un incremento de los niveles

medios de GH asociado a concentraciones bajas de factor de IGF-I (Soliman et al., 1986)⁶⁶

El descenso de IGF-I sería uno de los responsables directos del fracaso del crecimiento inducido por la malnutrición energético-proteica. La elevación de los niveles séricos de GH, junto con la disminución de los de IGF-I, indicaría la existencia en los pacientes malnutridos de una aparente resistencia a la acción de la GH (Thissen et al., 1997)⁶⁷.

En nuestro estudio obtuvimos valores de TSH dentro de la normalidad, en contraposición con otros estudios publicados, esto podría tener relación con un mejor estado nutricional de nuestros pacientes. Los niveles de las hormonas tiroideas se modifican en respuesta al déficit de nutrientes con el objeto de disminuir el consumo energético del organismo. Situaciones de malnutrición prolongada se caracterizan por una disminución de la síntesis de la TSH y una metabolización preferencial de la tetrayodotironina (T4) hacia una forma menos activa de triyodotironina (T3) denominada T3 reversa. Clínicamente llevan a un estado de hipotiroidismo subclínico que es reversible con la recuperación nutricional. (Danforth et al., 1989)⁶⁸.

Los resultados de la determinación de cortisol demuestran una elevación del mismo en el 5,6% de nuestros pacientes. La hipercortisolemia parece ser una consecuencia directa de la desnutrición. En la AN se describen cambios en los niveles de glucocorticoides y en concreto, incrementos variables del cortisol. Se conserva su ritmo circadiano, pero los pulsos secretorios aparecen aumentados. Existe asimismo una prolongación de la vida media del mismo. Con la recuperación del peso, desaparece la alteración (Misra et al., 2004)³⁷.

Los niveles de insulina se encuentran por debajo del rango normal en el 27,8% de los pacientes. En otros estudios se ha descrito el hipoinsulinismo asociado a la malnutrición (Muñoz et al., 2002)³⁷.

Los valores de leptina se encuentran disminuidos en nuestro estudio. Hemos demostrando la existencia de una correlación lineal entre los niveles de leptina en plasma y el índice de masa corporal. Sus valores plasmáticos disminuyen en la malnutrición, como consecuencia de la pérdida de los depósitos grasos existiendo un elevado índice de correlación con la masa grasa corporal y con el IMC (Auwerx et al., 1998)⁷⁰. La leptina es un péptido sintetizado por el tejido adiposo que desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta y del gasto energético. Su síntesis

depende de la cantidad de masa adiposa total del organismo y constituye un buen marcador del estado nutricional.

En nuestro estudio las pacientes presentan una secreción de LH y FSH con un patrón de inmadurez hipotalámica, de tipo pre púber o de inicio puberal. En las pacientes con AN el organismo va a responder manteniendo la función de los órganos vitales suprimiendo aquellas funciones que no son imprescindibles para la supervivencia, como la reproducción. La síntesis de la LH y de FSH se encuentra disminuida, o incluso abolida, condicionando un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotropo, cuya intensidad va a depender del grado de malnutrición (Muñoz et al., 1997)⁷¹.

Valores disminuidos de 17-betaestradiol se hallan en el 31,5% de las pacientes. El hipoestrogenismo en la AN predispone a la osteoporosis y se relaciona directamente con la duración de la amenorrea. El tejido adiposo juega un papel importante en la aromatización de los estrógenos a andrógenos y la pérdida de peso da lugar a una disminución de los niveles de dichas hormonas (Fishmanx et al., 1975)⁷².

Por otra parte, los estados de malnutrición producen alteración del metabolismo del estradiol, que se transforma preferentemente en 2-hidroxiestrone, lo que origina al final una disminución de la actividad estrogénica. El hipoestrogenismo, que se detecta en las pacientes con AN, predispone a la osteoporosis y se relaciona directamente con la duración de la amenorrea.

En cuanto a los niveles de calcio y fósforo, han sido normales en el grupo de pacientes estudiado, coincidiendo con resultados obtenidos por otros autores (Soyka et al., 2002; Soyka et al., 1999; Mirsa et al., 2003)^{65, 51,73}

Nuestro estudio demuestra, como previamente lo han hecho otros autores, la disminución de la densidad mineral ósea en las pacientes diagnosticadas de AN. En nuestro grupo, el 39% de los pacientes presentó pérdida patológica de la DMO en la columna lumbar en valores de osteopenia para su grupo de edad y sexo. De los cuales un 6 % presentó osteoporosis. En grupos muestrales de características muy similares a las del nuestro Audí y colaboradores obtuvieron una prevalencia de un 44% y Cortés y colaboradores de un 69% respectivamente (Audí et al., 2002 y Cortés et al., 2005)^{35,74}.

El escaso porcentaje de osteopenia registrado en nuestro grupo respecto a otros estudios publicados podría tener relación con la corta duración de la enfermedad antes del contacto con nuestro equipo multidisciplinar.

La porción trabecular del hueso es metabólicamente más activa que la cortical, y es la localización más sensible para detectar cambios en la DMO a corto plazo. En las vértebras, el hueso trabecular supone el 50% de su contenido óseo. Por estos motivos, las determinaciones en la columna lumbar son el eje fundamental de los estudios de densidad mineral en las pacientes anoréxicas siendo este el sitio de elección para valorar la DMO en nuestro estudio (Castro et al., 2000; Salisbury et al., 1991; Soka et al. 1999 y Soyka et al. 2002)^{64,75,65,73}.

De acuerdo con la clasificación propuesta por la OMS, nosotros hemos aplicado los Z-scores, que se refieren a la pérdida de DMO en relación con el pico de masa ósea que alcanzan las jóvenes adultas sanas. El pico de masa ósea se define como la máxima densidad ósea alcanzada durante el crecimiento, y recientes investigaciones sugieren que se alcanza entre el final de la adolescencia y el inicio de la edad adulta (Soyka et al., 2000; Del Río et al., 1994)^{76,29}.

Los factores nutricionales son determinantes en la DMO de adolescentes y jóvenes. Se ha apuntado a la malnutrición y a la pérdida de peso asociada como el factor predictivo más importante de la presencia de osteoporosis en mujeres diagnosticadas de AN. (Hotta et al., 1998; Bergenstal et al., 1998; Audí et al., 2002; Madhusmita et al., 2004)^{77,78,35,79}.

Según otros estudios publicados el factor con mayor influencia sobre la DMO es la pérdida del componente graso corporal, frente a otros parámetros como el IMC, la edad, la edad de la menarquia y la duración de la enfermedad (Jagielska et al., 2002, Turner et al., 2001; Castro et al., 2000 y Cortés et al. 2005)^{80,81,74}.

El grado de osteopenia puede ser variable dependiendo de la interacción de varios factores, uno de ellos, de gran relevancia, es la edad de aparición de la amenorrea y su duración. Se ha señalado que las pacientes con amenorrea primaria tienen una disminución del tejido óseo más severa que las que presentan una amenorrea secundaria (Muñoz et al., 1996)⁸².

Este es un hecho fundamental, porque hasta este momento las pacientes con amenorrea primaria estaban excluidas de los estudios por no cumplir el criterio diagnóstico de amenorrea secundaria mayor a 3 meses referido en el DSM-IV.

Probablemente por este motivo en el año 2013 se ha producido un cambio en el DSM-5 respecto al DSM-IV. El criterio del DSM-IV que requiere amenorrea o ausencia de al menos tres ciclos menstruales, será eliminado, ya que este criterio no se puede aplicar a los hombres y a las mujeres pre-menárquicas, mujeres que toman anticonceptivos orales y mujeres post-menopáusicas. En algunos casos, los pacientes presentan todos los otros síntomas y signos de la anorexia nerviosa, pero todavía mantienen una actividad menstrual (DSM-IV, 2000; DMS 5,2013)^{1,12}.

En nuestro estudio la mayoría de las pacientes con amenorrea primaria fueron excluidas porque no se les realizó la prueba de densitometría ósea (DEXA), por lo que desconocemos el estado de la DMO en estas pacientes.

Los niveles de IGF-I en situaciones de malnutrición energético proteica se van a reducir de una manera notable, siendo responsable directo de la detención del crecimiento lineal, y teniendo una gran implicación en el origen de la osteopenia. En las pacientes con AN, las concentraciones bajas de IGF-1 se correlacionan significativamente con el IMC, lo cual según algunos autores podría explicar el efecto directo de la malnutrición en la disminución de la masa ósea (Misra et al., 2003)⁵¹.

En nuestro estudio la correlación entre IGF-1 y el IMC no fue significativa, pudiendo deberse esto al pequeño número de nuestra muestra.

Actualmente existen datos contradictorios sobre las alteraciones de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la AN, como indicadores precoces de anomalías de la masa ósea. Algunos autores han demostrado en mujeres adultas un aumento de los procesos de resorción ósea junto con valores normales o disminuidos de los parámetros de formación (Calero et al., 1999)⁸³.

En nuestro estudio las concentraciones séricas de PTH y calcitonina se hallan dentro de los límites de la normalidad. Coincidiendo nuestros resultados con los obtenidos por otros investigadores, quienes tampoco han detectado cambios en ningún marcador del metabolismo óseo (Abrams et al., 1993)⁸⁴.

La leptina desempeña un papel crucial en el metabolismo óseo. Se sabe que la obesidad es protectora frente a la pérdida ósea. En nuestro estudio no hemos obtenido correlación entre la leptina y la DMO, pudiendo deberse esto a la muestra pequeña de nuestro estudio. No obstante, diferentes estudios han descrito una relación directa entre los valores circulantes de leptina y la masa ósea (Pasco et al., 2001)⁸⁵.

Las pacientes anoréxicas presentan valores significativamente bajos de leptina respecto a controles con peso normal, que se incrementan significativamente con la ganancia de peso y se correlacionan linealmente con la grasa corporal total. (Eckert et al., 1998; Morgan et al., 1999)^{86,87}.

Las causas de la reducción de la masa ósea en las pacientes con AN aún no están del todo aclaradas. Factores como la deficiencia de estrógenos e IGF-1, los déficits nutricionales (fundamentalmente de calcio y vitamina D3), y el exceso de glucocorticoides han sido implicados en el origen de la osteopenia.

Hemos decidido utilizar las gráficas de peso, talla e IMC de Carrascosa y de la OMS para valorar las diferencias en ellas, al comprobarse lo que presumíamos, que al comparar los estándares preparados por Carrascosa con los de la OMS resultarían estos últimos en una estimación menor de la prevalencia de malnutrición, y tasas más altas de normalidad.

Hemos tenido dificultades para establecer la comparación de prevalencias de malnutrición en nuestro estudio. Es llamativa la falta de acuerdo acerca de una definición uniforme de malnutrición y de sus niveles de gravedad en las poblaciones pre púberes y adolescentes (mayores de 6-10años). Una reciente revisión subraya los aspectos de falta de uniformidad en las herramientas de cribado, recogida de datos de deficiencia nutricional, e identificación precoz de situación de riesgo para el desarrollo de malnutrición proteico calórica, como es la AN (Joosten et al., 2008)⁸⁸. Son muchas las variaciones y controversias que se mantienen acerca del mejor y más útil método de valoración y definición de la malnutrición.

Más recientemente, Cole ha propuesto una nueva definición para la delgadez, tras un meta análisis de estudios poblacionales realizados en seis países con ingresos en tasas altas y medias, con un total de 192.727 sujetos con rango de edad entre 0 y 25 años. Propuso la utilización del índice de masa corporal para la edad, una forma de clasificar la delgadez referida a la edad, como método para la evaluación de la malnutrición. Esta metodología, no obstante, no ha sido probada en estudios poblacionales, y su validez para predecir la morbilidad es desconocida (Cole et al., 2007)²⁵.

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos nombrar el hecho de ser retrospectivo, con una muestra pequeña, y carecer de grupo control con las repercusiones que ello puede acarrear.

Otra de las limitaciones es que no hemos realizado una encuesta nutricional, ni el estudio de la composición corporal, ambos fundamentales en la valoración global de los pacientes con AN.

Debemos incluir también dentro de las limitaciones, al realizar el estudio y comparación de la DMO, la falta de realización de esta medida en otras localizaciones. Aunque existe acuerdo en todos los estudios que el sitio con mayor y precoz afectación es la región lumbar, motivo por el cual lo hemos seleccionado.

6. CONCLUSIONES

- Las mujeres representan el 87% de la muestra. El 88,9% de los pacientes presentaba un estadio de Tanner 4 y el 82,9% presentaba amenorrea secundaria con una duración mayor a seis meses en el 46% de las pacientes, siendo el grosor del endometrio menor a 4mm en el 72,3% de las mujeres.
- El estado de nutrición, según la clasificación de Cole, 66,7% presentaba una malnutrición moderada-grave y, según la clasificación de Waterlow el 57,4%.
- El porcentaje de pérdida de peso ideal fue >25% en el 38,9% de los pacientes siendo el IMC menor a 15 Kg/m² en el 37% de los pacientes.
- Los parámetros bioquímicos nutricionales se encontraron en el límite inferior de la normalidad y algunos por debajo de la normalidad en la transferrina y la prealbúmina. Los parámetros hormonales, se encontraron elevados en la GH y el cortisol, y disminuidos en el IGF-1, la insulina y la leptina. Se hallaron valores prepuberales en la LH, FSH; disminución del 17-betaestradiol y progesterona; elevación de prolactina y androstenediona. El metabolismo fosfo-cálcico en rangos normales.
- La DMO se halló disminuida en el 38,8% de los pacientes, en rango de osteopenia en el 33,3% y osteoporosis en el 5,5%.
- Se ha evidenciado una asociación positiva entre el IMC, la leptina y el IGF-1, de tal manera que a mayor IMC mayores valores de estos parámetros hormonales.
- Se ha demostrado una asociación negativa entre la DMO y la edad, la duración de la enfermedad y de la amenorrea. De tal manera que, a mayor edad, duración de la enfermedad y de la amenorrea corresponde una menor DMO.
- Entre la DMO y las variables antropométricas peso, talla, e IMC se ha evidenciado una asociación positiva. De modo que a menor DMO, menores valores de las variables antropométricas.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- 2- Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa. En: Wilson JD, Foster DW, editors Williams: Textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992:1335-65.
- 3- Toro J, Vilardell E. Anorexia nerviosa. Barcelona: Martínez Roca; 1987.
- 4- Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study. Am J Psychiatry. 1991; 148;7:917.
- 5- Ruiz PM, Alonso JP, Velilla JM, Lobo A, Martín A, Paumard C, et al. Estudio de prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes de Zaragoza. Rev Psiquiatr Infanto-Juv 1998; 3:148-62.
- 6- Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. Int J Eat Disord. 2003; 34;4:383.
- 7- Krassas GE. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. Pediatr Endocrinol Rev. 2003; 1(1):46-54.
- 8- Watson TL, Andersen AE. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa. Acta Psychiatr Scand. 2003;108(3):175-82.
- 9- ICD-10. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization; 1992.
- 10- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC (US): American Psychiatric Association (APA); 1994.
- 11- DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association (APA); 2000.
- 12- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™). American Psychiatric Association (APA); 2013.
- 13- Martínez Costa C, Brines J, Abella A, García Vila A. Valoración antropométrica del estado de nutrición. Actualidad Nutricional 1995;20:47-58.
- 14- Lirio Casero J, Casado Flores J, García Novo D. Evolución del estado nutricional en la infancia. Rev Esp Pediatr 1991;47:1-11
- 15- Martínez Costa C, Brines J, Abella A, García Vila A. Valoración antropométrica del estado de nutrición. Actualidad Nutricional 1995;20:47-58
- 16- Mueller WH, Marbella A, Harrist RB, Kaplowitz HJ, Grumbaum JA, Labarthe R. Body circumferences as alternatives to skinfold measures of body fat distribution in children. Am Hum Biol 1989;6:495.

- 17- Ferrández LA, García GE. Anorexia nerviosa y bulimia. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Valencia: SEEP; 2002; 3-22.
- 18- Gomez F, Ramos-Galvan R, Frenk S, et al. Mortality in second and third-degree malnutrition. *J Trop Pediatr* 1956 ; 2:77–83.
- 19- Seoane N, Latham MC. Nutritional anthropometry in the identification of malnutrition in childhood. *J Trop Pediatr Environ Child Health* 1971;17:1271–4.
- 20- Bear MT, Harris AB. Pediatric nutrition assessment: identifying children at risk. *J Am Diet Assoc* 1997;97(10S2):107–15.
- 21- Waterlow JC. Classification and definition of protein calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:566–9.
- 22- Waterlow JC, Buzina R, Keller W, et al. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55:489–98.
- 23- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva (Switzerland): World Health Organization;1995.
- 24- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight, and age. *Acta Paediatr* 2006; 450:76–85.
- 25- Cole, TJ, Flegal, KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj* 2007, 335:194-201.
- 26- Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1284-93.
- 27- Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet*. 2000;355(9205):721-2.
- 28- Lowe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas DL, Herzog W. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med*. 2001;31(5):881-90.
- 29- Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinye´ M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: Change related to age, sex and puberty. *Pediatr Res*.1994;35:362–6.
- 30- Goebel, G., Schweiger, U., Krüger, R., & Fichter, M. M. Predictors of bone mineral density in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 1999; 25;2: 143-150.
- 31- Lennkh, C., de Zwaan, M., Bailer, U., Strnad, A., Nagy, C., El-Giamal, N., ... & Kasper, S. Osteopenia in anorexia nervosa: specific mechanisms of bone loss. *Journal of psychiatric research*. 1999; 33;4: 349-356.
- 32- Wong S, Au B, Lau E, et al. Osteoporosis in Chinese patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004; 36:104.

- 33- Baker D, Roberts R, Towell T. Factors predictive of bone mineral density in eating-disordered women: a longitudinal study. *Int J Eat Disord* 2000; 27:29.
- 34- Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2009; 42:195.
- 35- Audí L, Vargas DM, Gussinyé M, et al. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51:497.
- 36- Miller KK, Lawson EA, Mathur V, et al. Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1334.
- 37- Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4972.
- 38- Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, et al. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165:561.
- 39- Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000; 133:790.
- 40- Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord* 2008; 41:284.
- 41- Gonzalez A, Varsavsky M, Luque Fernández I, Leyva S, Palma Moya M, Fernández Soto ML. Clinical and hormonal variables to predict bone mineral density loss in anorexia nervosa patients. *Endocrine Abstracts (10th European Congress of Endocrinology)*. 2008;16:85.
- 42- Jayasinghe Y, Grover S, Zacharin M. Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG*. 2008;115:304–15.
- 43- Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon S, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2931–7.
- 44- Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1984;311:1601–6.
- 45- Lucas AR, Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa. *May Clin Proceed*. 1999;74:972–7.
- 46- Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders: A follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:243–6
- 47- Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, et al. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 265:1133.

- 48- Mehler PS, Krantz M. Anorexia nervosa medical issues. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12:331.
- 49- Siemers B, Chakmakjian Z, Gench B. Bone density patterns in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1996;19:179-86.
- 50- Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D, Herzog D, Saxe V. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:898-904.
- 51- Misra M, Miller K, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5615-23.
- 52- Grinspoon S, Miller K, Herzog D, Clemmons D, Klibanski A. Effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-1 and estrogen administration on IGF-1, IGF binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in anorexia nervosa: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1142-9.
- 53- Misra M, Soyka L, Miller K, Herzog D, Grinspoon S, De Chen D. Serum osteoprotegerin in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3816-22.
- 54- Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, et al. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2049-55.
- 55- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3): 170-9.
- 56- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008;68: 552-69.
- 57- Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-7. Disponible en http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull/index.html. (última visita en internet el día 03/09/2013).
- 58- Weststrate JA, Deurenberg P. Body composition in children. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1104-15.
- 59- Ortiz L. Evaluación nutricional de adolescentes. Composición corporal. *Rev Med IMSS* 2002; 40: 223-232.
- 60- Edi-Osagie EC, Seif MW, Aplin JD, Jones CJ, Wilson G, Lieberman BA. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation. *Fertil Steril.* 2004; 82(5): 1379-89.
- 61- Martínez-González M.A, De Irala J, Faulin F.J. Contraste de Hipótesis. En: *Bioestadística Amigable*. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 2001.p.117-141.

- 62- Serra Majem, L., Ribas Barba, L., Aranceta Bartrina, J., PÚrez Rodrigo, C., Saavedra Santana, P. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*, 2003; 121:19; 725-32.
- 63- Fernández MAP, Encinas FJL. Trastornos de la conducta alimentaria en España: Revisión de estudios epidemiológicos. *Rev MexTrast Alime*. 2010; 1: 62-75.
- 64- Castro, J., Lazaro, L., Pons, F., Halperin, I., & Toro, J. Predictors of bone mineral density reduction in adolescents with anorexia nervosa. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2000; 39:11: 1365-1370.
- 65- Soyka L, Grinspoon S, Levitsky L, Herzog D, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4489–4496.
- 66- Soliman AT, Asan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after rehabilitation. *Pediatr Res*. 1986;20:1122-30.
- 67- Thissen JP, Ketelslegers LE, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101.
- 68- Danforth E Jr, Burger AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Ann Ren Nutr*. 1989;9:201-4.
- 69- Muñoz, M. T., & Argente, J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *European Journal of Endocrinology*, 2002; 147:3: 275-286.
- 70- Auwerx J, Staels B. Leptina. *Lancet (ed esp)*. 1998;351:737-42.
- 71- Muñoz MT, Argente J. Elementos actuales de la anorexia nerviosa en la infancia y la adolescencia: aspectos endocrinológicos. *Endocrinología* 1997; 44:191-193.
- 72- Fishmanx J, Boyar RM, Hellman L. Influence of body weight on estradiol metabolism in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 989-994.
- 73- Soyka L, Misra M, Frenchman A, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4177–4185
- 74- Cortés, J., Escalada, J., Alonso, J. I., Vicente, M. A., Álvarez, S., Irigoyen, L. Ezquerro, R. Factores predictivos de osteopenia en mujeres diagnosticadas de anorexia nerviosa: la importancia de la masa grasa corporal. *Endocrinología y Nutrición*. 2005;52:7: 344-349.
- 75- Salisbury J, Mitchell J. Bone mineral density and anorexia nervosa in women. *Am J Psychiatry*. 1991;148:768-74.
- 76- Soyka L, Fairfield W, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3951-63.

- 77- Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:276-83.
- 78- Bergenstal RM, Fish LH, List S 1998 Body weight predicts bone density better than resorption markers. *Arch Intern Med* 158:298
- 79- Misra, M., Aggarwal, A., Miller, K. K., Almazan, C., Worley, M., Soyka, L. A., Klibanski, A. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics.* 2004; 114;6, 1574-1583.
- 80- Jagielska G, Wolanczyk T, Komender J, Tomaszewicz-Libudzić C, Przedlacki J, Ostrowski K. Bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa—a cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2002;11:57–62
- 81- Turner J, Bulsara M, McDermott B, Byrne G, Prince R, Forbes D. Predictors of low bone density in young adolescent females with anorexia nervosa and other dieting disorders. *Int J Eat Disord.* 2001;30: 245–251
- 82- Muñoz MT, Morandé GG, Centenera JA, Hervás F, Argente J. Densidad mineral ósea en adolescentes con trastornos alimentarios. *An Esp Pediatr* 1996; supl 79: 49.
- 83- Calero JA, Muñoz MT, Argente J, Traba ML, Méndez-Davila C, García Moreno C, et al. A variation in bone alkaline phosphatase levels that correlates positively with bone loss and normal levels of aminoterminal propeptide of collagen I in girls with anorexia nervosa. *Clin Chim Acta.* 1999;285:121-9.
- 84- Abrams, S, Silber T, Esteban N. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr.* 1993;123:326-31.
- 85- Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in non obese woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1884-7.
- 86- Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohler PF, Thuras P, Bowers CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:791-5.
- 87- Morgan J, Bolton J, Sedgwick P, Patel S, Lacey JH, Conway G. Changes in plasma concentrations of leptin and body fat composition during weight restoration in anorexia nervosa [letter]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2257.
- 88- Joosten KFM, Hulst JM .Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 590–6.
- 89- American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006; 163:4.
- 90- Stoffman N, Schwartz B, Austin SB, et al. Influence of bone density results on adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 37:250.
- 91- Arrufat F et al. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. Departamento de Calaluya. España. Abril 2009 Guías de Práctica

Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en:
http://www.guiasalud.es/egpc/conducta_alimentaria/completa/apartado00/autoriza.html# (última visita el día 01/09/2013).